FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N° 71

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES GLOMERULONEPHRITES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES

A propos d'un cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire révélatrice d'une endocardite

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 27 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

GARCIA Yolande
épouse CHEVALOT
née le 31 Août 1948 à ORAN (Algérie)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES GLOMERULONEPHRITES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES

A propos d'un cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire révélatrice d'une endocardite

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 27 octobre 1975

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

GARCIA Yolande

épouse CHEVALOT

née le 31 Août 1948 à ORAN (Algérie)

Publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES GLOMERULONEPHRITES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES

A propos d'un cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire révélatrice d'une endocardite

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 27 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

GARCIA Yolande
épouse CHEVALOT
née le 31 Août 1948 à ORAN (Algérie)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obst tricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro-entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie Médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygièhe : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Maitres de Conférence agrégés

Anatomie & Organogénèse : J. M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Gynécologie & Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

NEUROLOGIE : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie & Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénérologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

°
° °

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur CORTET P.

Membres : Monsieur le Doyen BOUHEY J.B.
Monsieur le Professeur PADIEU P.
Monsieur le Professeur Agrégé RIFLE G.

°
° °

A MON MARI,

A MON FILS, XAVIER,

avec toute ma tendresse

A MES PARENTS,

je leur dois beaucoup

A MES FRERES,

A MA BELLE-FAMILLE,

en témoignage de mon affection

A MES AMIS,

A TOUS LES MIENS.

AU DOCTEUR BESLE, Chef de Service,

AU DOCTEUR LOUIS,

et à tout le Personnel de Service de Médecine 1 de l'Hôpital d'AUXERR

avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant plusieurs années.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CORTET,

Nous avons bénéficié de son ense
gnement.
Notre malade a été admis dans so
service.
Il nous a fait l'honneur de prés
der cette Thèse.
Qu'il en soit respectueusement
remercié.

A MONSIEUR LE DOYEN J.B. BOUHEY

Il nous a dispensé ses connaissances au cours de nos études.
Il nous a fait l'honneur de faire partie du Jury de cette Thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PADIEU

C'est dans son Laboratoire qu'ont été pratiqués les dosages du complément dont il est question dans une partie de ce Travail.
Il nous a fait l'honneur de faire partie du Jury de cette Thèse.
Qu'il en soit remercié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE G. RIFLE

Au cours de nos études, nous avons apprécié ses qualités pédagogiques et humaines et l'étendue de ses connaissances.
Il nous a toujours tenu au courant de l'évolution de l'état de notre malade et nous a activement aidé dans l'élaboration et la rédaction de ces pages.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

AU DOCTEUR R. GENIN

Nous nous sommes inspiré de ses recherches personnelles sur le Complément.
Il nous a témoigné de son amical soutien et aidé dans la rédaction de ce Travail.
Qu'il trouve ici l'expression de nos chaleureux remerciements.

AU DOCTEUR E. JUSTRABO, Chef de Travaux à la Faculté,

Elle s'est penchée sur les examens histologiques concernant notre malade et nous a activement aidé à la rédaction de la partie anatomo pathologique de ce Travail.
Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude.

AU DOCTEUR M. GUIGUET, Laboratoire du Professeur P. PADIEU,

Il a pratiqué les dosages du Complément dont il est question dans cette Thèse.

INTRODUCTION

Les manifestations rénales de l'endocardite infectieuse ont toujours occupé une grande place dans les travaux consacrés aux endocardites infectieuses, tant aux endocardites aiguës à germes divers (staphylocoque, streptocoque, colibacille, pyocianique, candida) qu'à l'endocardite lente, provoquée le plus souvent par le streptocoque viridans mais parfois par d'autres germes ou même à hémocultures négatives (33).Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'une longue évolution de l'atteinte cardiaque pour déterminer la néphropathie.

Contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, l'avènement de l'antibiothérapie n'a pas sensiblement diminué la fréquence de cette altération rénale, présente dans 88 % des patients de BLUMER en 1923 (12) et retrouvée dans plus de la moitié des cas par FROMENT en 1957 (26).

La fréquence de cette atteinte est très diversement appréciée sur des critères purement cliniques ou bien anatomiques. Les biopsies systématiques pratiquées depuis deux ans (36) (Unité de Néphrologie du Service de Clinique Médicale) ont montré que des lésions rénales existent dans plus de 80 % des cas.

C'est LOHLEIN en 1910 (55) qui a, le premier, décrit une atteinte glomérulaire au cours de l'endocardite infectieuse : il s'agissait d'une glomérulopathie focale, à laquelle il a attribué une origine embolique. La "forme de LOHLEIN" ou "glomérulonéphrite focale, embolique" a été considérée comme le seul type de lésion glomérulaire jusqu'en 1921 où MORAWITZ (61) décrit une "néphrite subaiguë diffuse" puis BELL signale en 1932 l'existence d'un certain nombre de cas d'altérations diffuses au cours de l'endocardite infectieuse.

Lorsque les descriptions histologiques sont devenues plus précises, on a séparé deux types bien différents de glomérulopathie : l'une, segmentaire et focale, correspondrait à la classique forme de LOHLEIN, l'autre, prolifération diffuse, recouvre l'ancien terme

de "néphrite subaiguë diffuse".

L'origine emboligène de la glomérulopathie segmentaire et focale est réfutée depuis ALLEN (1) en 1962 : en effet, desgermes n'ont jamais été mis en évidence au niveau des glomérules et de telles altérations peuvent se rencontrer au cours des endocardites touchant les valves du coeur droit (75).

Quant à la glomérulonéphrite proliférative diffuse, sa pathogénie a été rapportée à un mécanisme "allergique" par LONGCOPE en 1916 (56), puis JUNGMAN (44). Depuis DIXON en 1961 (20) (21) une théorie immunologique par maladie à immuns complexes est invoquée : la baisse du complément sérique, l'augmentation des immunoglobulines l'existence de complexes immuns circulants (37), la démonstration en immunofluorescence de la fixation d'immunoglobulines et de complément au niveau des membranes basales glomérulaires (62) étayent cette hypothèse.

A partir d'un cas personnel de glomérulonéphrite membrano-proliférative révélatrice d'une endocardite infectieuse, nous avons fait une revue de la littérature et recueilli 22 observations de glomérulonéphrites prolifératives diffuses au cours de l'endocardite infectieuse, l'une datant de 1958, les autres postérieures à 1969. Notre étude a eu pour but de préciser les caractères cliniques, biologiques, histologiques et immunologiques de cette glomérulopathie. Nous avons regroupé les protocoles de traitement selon de grands schémas et essayé d'en tirer des perspectives d'avenir mais le nombre restreint d'observations dont nous disposons ne nous a pas permis d'élaborer une conduite thérapeutique idéale. Enfin, nous avons tenté d'expliquer la pathogènie de ces atteintes glomérulaires. Le problème n'est pas encore, à l'heure actuelle entièrement élucidé et donnera lieu à des recherches futures approfondies.

PREMIERE PARTIE

OBSERVATION

Monsieur DUV... Jacques, 34 ans, est adressé le 27 juillet 1973 dans l'Unité de Néphrologie de la Clinique Médicale pour un bilan rénal.

Cet homme a des antécédents de rhumatisme articulaire aigu ayant débuté à l'âge de 17 ans traité par corticothérapie durant un mois. Il n'a pas alors été signalé d'atteinte cardiaque, ni rénale. Le sujet était depuis en bonne santé ; néanmoins, en 1967, à la visite médicale du travail, une hypertension artérielle est notée à 180 mm Hg pour la maxima ; il n'y a pas de signes fonctionnels et aucune investigation para-clinique n'est demandée.

L'histoire de la maladie débute en mars 1973 par l'apparition d'un panaris de l'annulaire de la main droite qui nécessite plusieurs incisions chirurgicales pour guérir. Du fait de la persistance de cette infection, une analyse urinaire est demandée et révèle la présence d'une protéinurie à 0,50 gr/l avec une "perturbation" de la cytologie. Quelque temps après apparaissent des lombalgies gauches, un syndrome oedémateux prédominant aux membres inférieurs et à la face. Il existe un fébricule et un épisode diarrhéique durant quelques jours. La protéinurie atteint 3 gr/l. Une urographie intra-veineuse pratiquée montre une mauvaise sécrétion du produit de contraste sans anomalie morphologique des cavités excrétrices.

Monsieur DUV.... est adressé à l'Hôpital d'Auxerre le 12 juillet 1973. L'examen clinique note alors une apyrexie, une hypertension artérielle (HTA) chiffrée à 190/110 mm Hg avec un pouls rapide à 110/mn. L'auscultation à l'entrée dans le service permet d'entendre un souffle systolique maximum au foyer tricuspidien ; ce bruit cardiaque ne sera pas retrouvé les jours suivants. Il existe des hémorragies et des exsudats bilatéraux au fond d'oeil ; l'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche modérée (indice de Sokoloff : 45 mm). Les examens biologiques

retrouvent la protéinurie chiffrée à 3,20 gr/24 heures avec hématurie microscopique : 424 000 globules rouges/mn. Il n'y a pas d'infection urinaire ; la recherche de Bacilles de Koch est négative. L'azotémie est à 0,75 gr/l ; les clearances sont à 22 ml/mn pour l'urée et à 60 ml/mn pour la créatinine endogène (créatinine plasmatique : 19 mg/l). Il existe une anémie et une accélération de la vitesse de sédimentation.

Devant ce tableau de néphropathie évolutive le malade est transféré dans l'Unité de Néphrologie du Service de Clinique Médicale le 27 juillet. L'examen clinique est identique. Les explorations biologiques retrouvent l'anémie normochrome normocytaire à 3 200 000 hématies/mm^3 ; il y a 6 500 leucocytes/mm^3 avec 63 % de polynucléaires ; la vitesse de sédimentation est à 118 mm à la première heure, 132 mm à la deuxième heure. Les perturbations urinaires sont identiques. Il n'y a pas de syndrome néphrotique et l'électrophorèse des protéines plasmatiques note une hypergammaglobulinémie à 35 %. L'analyse immunoélectrophorétique révèle sur le tracé sanguin une diminution de l'albumine, de la sidérophilline et surtout de la troisième fraction du complément (C_3 = 23 mg % - N = 140 $\pm$ 20 mg) avec augmentation modérée des immunoglobulines et une atteinte glomérulaire de type moyennement sélectif sur le tracé urinaire. La réaction de Waaler Rose et le test au Latex sont négatifs. Les antistreptolysines O et les sérologies virales pratiquées sont normales. La recherche d'antigène Australia est négative ; il n'y a pas d'anticorps antinucléaires. Le test de Coombs est négatif de même que la recherche de cryoglobulines. Un élément frappant est l'effondrement de l'activité complémentaire sérique puisque le CH 50 est trouvé à plusieurs reprises à 0 unité/100 ml (Nle : 50 unités $\pm$ 10) et la fraction C_3 n'est que de 25 mg/100 ml de plasma (Nle : 140 $\pm$ 20 mg). On attend donc avec intérêt les résultats de la ponction biopsie de rein pratiquée à l'aiguille le 13 août 1975. Celle-ci, examinée par le

Docteur E. JUSTRABO (Laboratoire d'Anatomie Pathologique du C.H.U. de DIJON, coupes n°S5626) a ramené "un fragment de corticale rénale renfermant 22 glomérules très altérées. Ces dernièrs, atteints dans leur ensemble, sont circonscrits par une capsule discrètement fibrosés. Ils sont le siège d'une prolifération endocapillaire intense. Leur floculus est parfois formé par des parois capillaires irrégulièrement épaissies et hyalinisées. Ces parois bordent des lumières comblées çà et là par des thrombi fibrinoïdes ou par de nombreux polynucléaires neutrophiles. Certains de ces glomérules sont le siège d'une prolifération hyaline marquée et présentant une ébauche de lobulation. Quant aux artères, elles sont peu modifiées. Par contre, les artérioles préglomérulaires sont oblitérées par des thrombi fibrinoïdes. Elles voisinent avec des tubes normaux ou discrètement atrophiés, soulignés par un interstitium qui apparait par place hyperplasié et infiltré de polynucléaires neutrophiles" (Fig. 2).

Le diagnostic de Glomérulopathie membrano-proliférative est confirmé par l'étude en microscopie électronique (Fig. n° 3 et 4) qui fait découvrir des lésions multiples et intenses. La prolifération endocapillaire signalée en microscopie optique est constituée par d'innombrables cellules mésangiales. Cette prolifération qui élargit les axes mésangiaux s'étend à la lumière des capillaires qu'elle comble parfois. Elle est associée à une prolifération de matériel membranoïde parfois très importante et qui dessine un réseau autour des cellules mésangiales et à un infiltrat de lymphocytes. Cette prolifération se développe sous la lamina densa dont l'épaisseur est ici peu modifiée ou discrètement augmentée. L'aspect irrégulier des parois capillaires noté en microscopie optique doit être rattaché pour une faible part à cette densification de la lamina densa et pour une part importante au glissement des cellules mésangiales sous l'endothélium et à des dépôts endomembraneux. Ces dépôts se développent aux dépens de la paroi des

anses capillaires et on peut également en découvrir dans les axes mésangiaux. Au niveau des anses capillaires ils sont accolés au versant interne de la membrane basale, sous la lamina densa. Leur densité électronique élevée permet de les identifier avec facilité. Ils sont formés par un matériel finement granuleux. Ils sont de taille variable, tantôt petits, tantôts très étendus. Les dépôts mésangiaux moins volumineux et moins nombreux se constituent entre la membrane basale et le mésangium. Au sein du matériel que nous avons analysé nous n'avons pas décelé de dépôts extra-membraneux. Les podocytes sont néanmoins altérés, leurs organites sont hyperplasiés et leurs pédicelles sont fréquemment fusionnés. Par ailleurs, les anses capillaires glomérulaires et les artérioles perméables ne sont pas oblitérées par des thrombi fibrinoïdes.

Le diagnostic de lupus érythémateux que l'on pouvait évoquer devant l'aspect des lésions rénales est réfuté en raison de l'absence répétée de cellules L E circulantes et d'anticorps antinucléaires. On s'oriente alors vers le diagnostic de glomérulonéphrite mésangioproliférative hypocomplémentaire apparue dans les suites d'un panaris. Un traitement comprenant acide acétyl salicylique à la dose de 1 gr/jour et Dipyridamole à la dose de 300 mg/jour est alors entrepris. Il est à souligner que durant lé séjour hospitalier le malade a présenté un fébricule au voisinage de 38° C durant 8 jours sans cause infectieuse décelable ni par les prélèvements bactériologiques locaux ni par les nombreuses hémocultures effectuées. Le 31 août, l'auscultation cardiaque systématique découvre un souffle méso et télésystolique maximum au deuxième espace inter-costal droit irradiant à l'endapex et dans les vaisseaux du cou d'intensité coté 3/6. Cependant, Monsieur DUV... jugeant l'hospitalisation trop longue, décide de sortir contre avis médical le lendemain.

Il revient le 2 novembre 1973 pour une poussée d'insuffisance cardiaque globale. Il présente alors une dyspnée d'effort, des dou-

leurs thoraciques gauches et des oedèmes des membres inférieurs. L'hypertension artérielle persiste. L'auscultation note une tachycardie ; on entend un souffle holosystolique de pointe irradiant à l'aisselle, coté 2,5/6 et un souffle diastolique latérosternal droit coté 1/6 au foyer aortique. Les phonomécanogrammes confirment les données sthétacoustiques et précisent qu'il existe un bruit de galop télédiastolique associé à une extinction du premier bruit. Un traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque améliore rapidement l'état clinique et la cardiomégalie. Les perturbations urinaires (protéinurie, hématurie importantes) persistent ; les fonctions rénales sont inchangées. Le complément hémolytique total est à 11 unités/100 ml, la fraction C_3 est toujours à 23 mg/100 ml. Une cryoglobulinémie est détectée. On suspecte alors fortement le diagnostic d'endocardite infectieuse à perte d'entrée cutanée responsable de l'atteinte glomérulaire et de l'hypocomplémentémie. Cependant, aucun germe n'a été isolé dans les multiples hémocultures et le patient est apyrétique depuis 4 mois. On se pose alors la question de savoir si les phénomènes infectieux ne seraient pas guéris et si la glomérulonéphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire n'évolue pas pour son propre compte ; toutefois, la découverte récente du souffle d'insuffisance aortique va à l'encontre d'une telle hypothèse. Après beaucoup d'hésitations et compte tenu du fait que nous n'avons pas connaissance de l'existence de glomérulopathies mésangio-prolifératives révélatrices d'une endocardite infectieuse, on décide de mettre en route un traitement spécifique de la néphropathie sous réserve d'une surveillance très stricte de l'état cardiaque et de la courbe thermique : on pense en effet que, s'il persiste un foyer infectieux, celui-ci se révèlera très vite cliniquement sous traitement corticoïde et immunodépresseur. Le malade reçoit 2 mg/Kg/jour de méthylprednisolone et 0,2 mg/Kg/jour de chlorambucil. Après 15 jours de traitement aucun signe infectieux ne s'est manifesté et le patient quitte à nouveau

le service contre avis médical. Le traitement est alors suivi d'une façon très irrégulière. Il a fait à deux reprises des poussées fébriles à 38°5 C avec frissons et sueurs qui cèdent dès la reprise de la thérapeutique.

Il est réhospitalisé le 8 janvier 1974 car un syndrome oedémateux important est réapparu au niveau des membres inférieurs avec une dyspnée d'effort. L'hypertension artérielle persiste à 180/110. Le coeur a nettement augmenté de volume. De plus, des poussées fébriles à 39°5 C ont lieu. De nouvelles hémocultures pratiquées ne poussent pas. La protéinurie et l'hypocomplémentémie persistent. Les valeurs du CH 50 et du C_3 sont plus élevées ; le C_4 est effondré alors que le Facteur B de la voie alterne est subnormal. Le traitement corticoïde et immunosuppresseur est alors diminué très rapidement et la prescription de digitaliques et de diurétiques améliore à nouveau la symptomatologie fonctionnelle avec disparition des oedèmes. Le diagnostic d'endocardite est affirmé sur le contexte clinique et sur l'effondrement des fonctions C_{1q} et C_4 du complément avec taux subnormal de C_3PA (facteur B de la voie alterne) (1) ; en effet, les fractions d'activation de la voie classique ne sont jamais aussi basses dans les glomérulopéphrites membrano-prolifératives hypocomplémentaires où le facteur B est au contraire toujours abaissé ; il est donc logique de considérer que des complexes antigène-anticorps persistants activent le complément par la voie classique et que la néphropathie est bien secondaire à une endocardite évolutive. On décide la mise

(1) Des prélèvements pour étude de ces fractions ont été réalisées dès la première hospitalisation, mais leur dosage n'a pu être pratiqué qu'à ce moment en raison de difficultés matérielles.

en route d'un traitement antibiotique, mais Monsieur DUV.... refuse de rester en milieu hospitalier et quitte le service contre avis médical le 22 janvier. Il va alors rester plusieurs mois sans surveillance médicale, ne prenant aucune médication. L'état clinique, d'abord satisfaisant, va se dégrader à nouveau.... et la dernière hospitalisation aura lieu le 20 septembre 1974 ; il existe alors une défaillance cardiaque globale majeure avec tachypnée, cyanose, oedèmes déclives importants remontant jusqu'à la paroi thoracique. L'examen découvre un galop gauche télédiastolique, des râles crépitants des deux champs pulmonaires et une matité de la base droite due à un épanchement pleural droit, la silhouette cardiaque est monstrueuse. Par ailleurs, les fonctions rénales ne se sont que peu modifiées (azotémie à 0,58 gr/l, créatinine à 13 mg %). La mise en route rapide d'un traitement digitalo-diurétique intensif associant Lanatoside C injectable et Furosémide à hautes doses permet une amélioration dans les premières heures d'hospitalisation. Malheureusement, le patient décède brutalement 4 heures après son arrivée et les mesures de réanimation cardiaque restent inefficaces.

L'autopsie est pratiquée le 20 septembre 1974, 3 heures après la mort (examen n° N 1 946 - E. JUSTRABO - Laboratoire d'Anatomie Pathologique - Faculté de Médecine de DIJON - Professeur R. MICHIELS)

L'examen macroscopique des différents viscères fait découvrir :

Des reins pathologiques : ces reins qui pèsent respectivement 290 et 310 g sont enveloppés par une capsule épaissie, qui se clive facilement d'une corticale finement grenue. A la coupe, cette corticale décolorée se différencie mal de la médullaire. Au niveau du rein droit, elle est remaniée par deux cicatrices d'infarctus de 0,5 cm de diamètre.

Une péricardite : le sac péricardique est distendu par un abondant épanchement séro-hématique de 750 ml, environ. Ses feuillets viscéral et pariétal sont recouverts par de nombreuses flam-

mèches de fibrine.

Une endocardite ulcéro-végétante : le coeur de 650 g, atteint d'hypertrophie ventriculaire gauche est le siège d'une endocardite ulcéro-végétante qui lèse :

- les valvules sigmoïdes aortiques postérieure et antérieure gauches dont le bord libre est détruit par une végétation de 0,5 cm de diamètre. Cette végétation molle s'étend à la paroi du sac valvulaire.

- les grandes et petites valves mitrales sont recouvertes par de petites granulations grisâtres de 3 à 4 mm

- la valve antérieure de la tricuspide est également déformée par une végétation jaunâtre de 1 X 1 0,5 cm. Cette végétation se développe sur le bord libre droit de la valve ; elle est faite d'un matériel nécrotique.

- un épanchement pleural bilatéral ;

- un foie cardiaque de 2 300 g dont le parenchyme offre un aspect caractéristique de noix muscade.

L'analyse histologique permet de retenir le diagnostic de glomérulopathie diffuse, de type pariéto-prolifératif, associée à une endocardite aiguë nécrosante.

Les deux reins sont le siège d'une glomérulopathie diffuse pariéto-prolifératives dont les caractéristiques apparaissent nettement sur les préparations colorées par le Trichrome de MASSON ou soumises à une imprégnation argentique associée à une coloration par le chromotrope 2 R. 5 % des glomérules subissent une hyalinisation totale en pains à cacheter. 10 % des glomérules sont dilimités par une capsule fibrosée doublée intérieurement par un feuillet épithélial parfois proliférant et contractant des adhérences avec les anses glomérulaires. 85 % des glomérules sont remaniés par une prolifération endocapillaire intense et un infiltrat inflammatoire. En de rares points, leurs anses sont comblées par des thrombi fibrinoïdes. La coloration par le chromotrope 2 R révèle

çà et là un aspect en double contour de la paroi des anses capillaires et la présence de dépôts essentiellement endomembraneux.

Le péricarde est atteint d'une péricardite séro-fibrineuse en voie d'organisation conjonctive

Les valvules sigmoïdes aortiques (Fig. n° 1) et la valve tricuspide sont partiellement détruites par une endocardite aiguë nécrosante. Elles sont dissociées par plusieurs plages de nécrose oxyphile subissant parfois une imprégnation calcaire. En superficie elles sont tapissées par une membrane fibrino-leucocytaire. Au niveau de la petite valve mitrale le revêtement endocardique abrasé est remplacé par des coulées fibrino-leucocytaires.

Par ailleurs, les autres viscères prélevés sont simplement congestifs.

Les fragments rénaux prélevés en cours d'autopsie ont été examinés selon la technique de Sainte-Marie et après traitement par le sérum anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-IgE, et anti-IgD, anti-fibrinogène, anti-C_{1q}, anti-C_3, aucune fixation spécifique n'a été aperçue ; mais cette étude a été pratiquée alors que ces fragments étaient depuis un certain temps fixé pour les techniques d'autopsie.

La culture de valves mitrale, aortique et tricuspide prélevées aseptiquement révèle la présence de cocci gram positif : staphylocoque Chapman positif et coagulase positif.

Il s'agissait donc bien d'une Endocardite infectieuse staphylococcique atteignant les 3 valves mitrale, aortique et tricuspide. Le panaris de l'annulaire droit représente certainement la porte d'entrée du germe. La longueur de l'évolution de la maladie avant que n'apparaissent les premiers signes cliniques orientant vers le coeur est remarquable, de même est singulière la longue période afébrile. Il est impossible de préciser d'une manière formelle si cette endocardite est primitive ou secondaire à une atteinte valvulaire antérieure dans la méconnaissance où nous sommes de l'examen cardiaque avant la première hospitalisation ; un souffle "systolique" a été entendu au foyer tricuspidien au moment du premier examen mais n'a pas été retrouvé dans les jours suivants, le mois suivant, un souffle systolique a été entendu au niveau du deuxième espace intercostal droit , et ce n'est que plus tard que l'insuffisance mitrale a été reconnue de manière formelle. Néanmoins, les antécédents de rhumatisme articulaire aigu peuvent faire penser qu'il existait des lésions valvulaires même minimes échappant à un examen rapide.

Il est certain que la glomérulonéphrite membrano-proliférative est secondaire à l'endocardite : les anomalies du systéme complémentaire que nous avons déjà analysées, les constatations faites au cours de l'étude du rein en immunofluorescence laissent peu de place au doute.

Il est probable que si nous avions pu obtenir plus tôt les dosages des fractions du complément, nous aurions pu affirmer plus précocement le diagnostic d'endocardite.

On doit enfin souligner que la cause du décès est une insuffisance cardiaque irréductible alors que la néphropathie paraissait stabilisée.

Figure n° 1

Végétations d'endocardite prélevée au niveau d'une valvule sigmoïde aortique : autour de massifs de nécrose se disposent des coulées de polynucléaires neutrophiles. Examen n° 1946 111_1, hémalun, phloxine, safran Grx 50

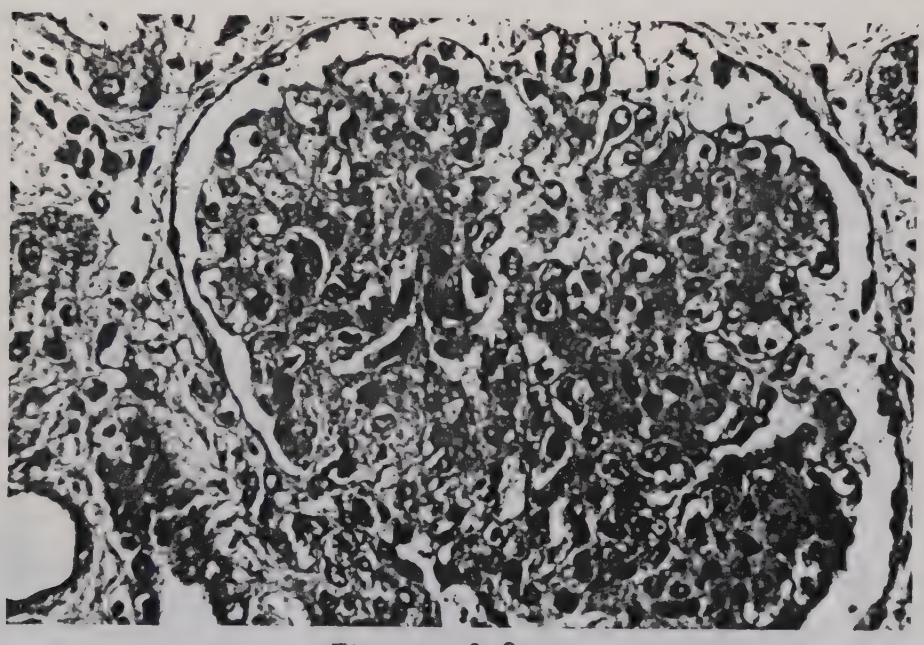


Figure n° 2

Glomérule remanié par une glomérulopathie membrano-proliférative avec hypercellularite du floculus. Examen n° 55626 - Trichrome de Masson Gr x 250

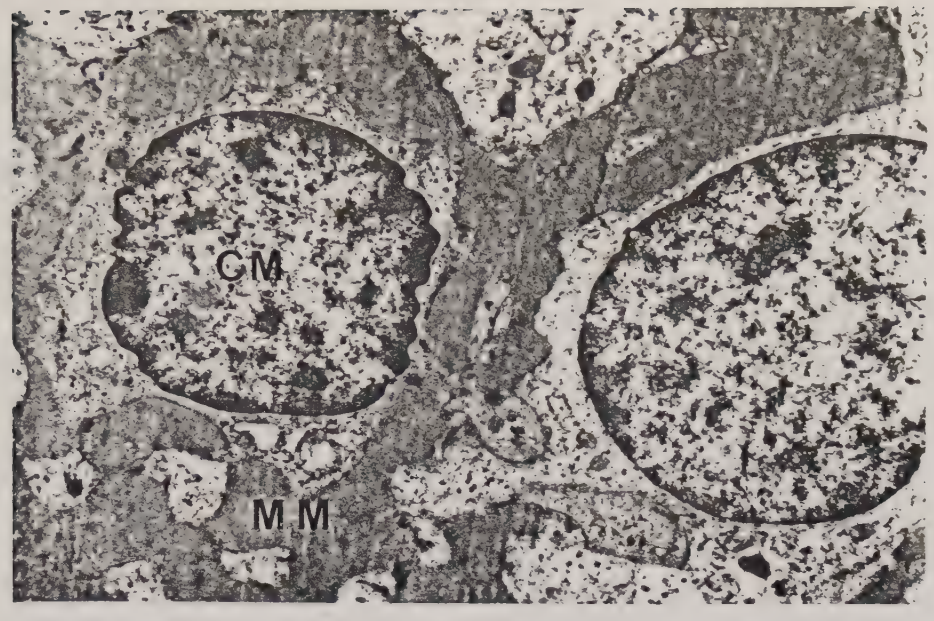


Figure n° 3

Prolifération de cellules mésaniales (C.M.) et de matériel membranoïde (M.M) oblitérant la lumière des capillaires glomérulaires (Examen n° S 5626 - Gr x 7 100)

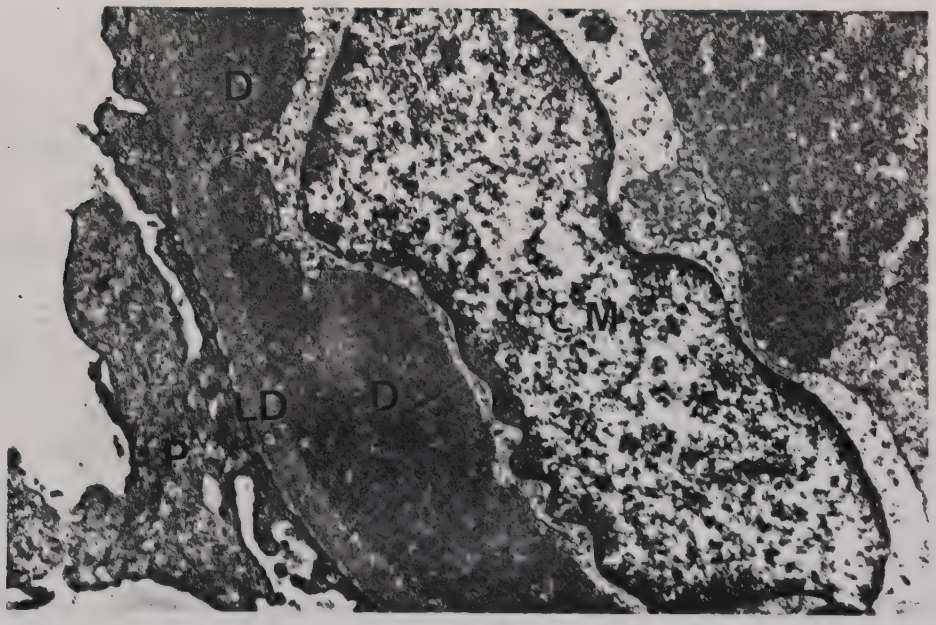


Figure n° 4

La paroi des anses capillaires glomérulaires tapissée extérieurement par des podocytes (P) est irrégulièrement épaissie. La lamina densa (L.D.) peu modifiée est repoussée par de volumineux dépôts (D) et par une cellule mésangiale (C.M.) - Examen n° 5626 - G x 13 000

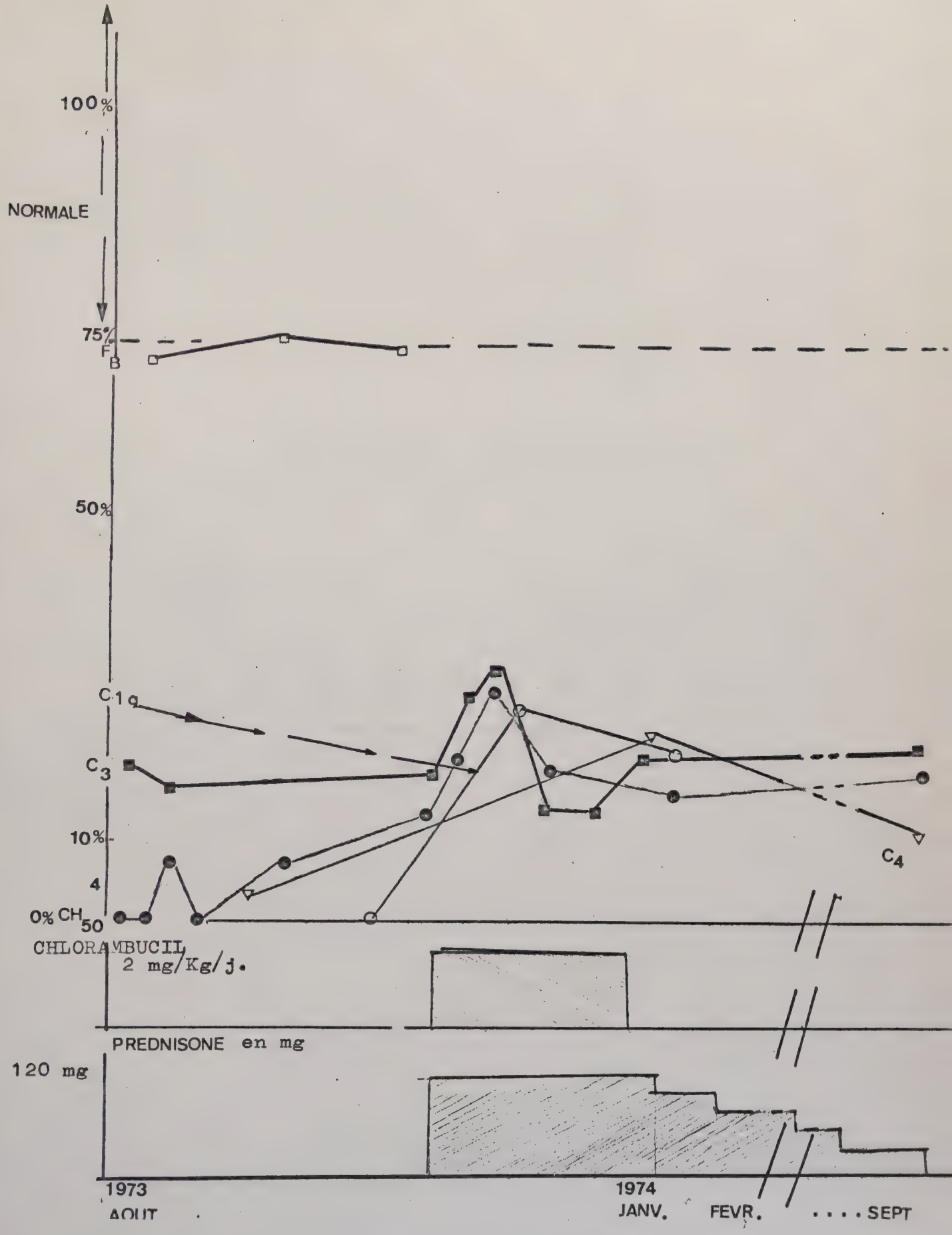


TABLEAU I

EVOLUTION DU TAUX DES FRACTIONS DU COMPLEMENT
Les résultats sont exprimés en pourcentage
de la normale

D E U X I E M E P A R T I E

R A P P E L S U R L E C O M P L E M E N T
E T L E S M A L A D I E S R E N A L E S
A I M M U N S - C O M P L E X E S

Il nous a paru utile, avant d'aborder le problème des glomérulopathies prolifératives diffuses au cours de l'endocardite infectieuse, de faire un rappel sur le complément et les maladies rénales à immuns-complexes. En effet, nous ferons fréquemment référence, au cours de notre étude, au système du complément et au problème des immuns complexes circulants, spécialement dans la discussion pathogénique.

C H A P I T R E 1

RAPPEL SUR LE COMPLEMENT (28)

Le système complémentaire est formé d'un ensemble de protéines représentant en tout 10 % des globulines sériques. Toutes ces protéines ont la faculté d'être activées dans un ordre bien défini et suivant deux voies : la voie classique et la voie alterne ou voie de la properdine ; ces deux voies ne différant que par leurs premières étapes d'activation (Tableau 11) .

L'activation de la voie classique est déclenchée par l'agglutination entre Antigène et Anticorps : le C_{1q} se fixe alors sur l'anticorps et cette fixation entraine des "réactions en chaine" faisant intervenir successivement et dans cet ordre les composants du complément C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}, C_4, C_2, C_3, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9. L'activation du C_3 et du C_5 permet la libération de composants C_{3a} et C_{5a} qui sont des anaphylatoxines aux propriétés chimiotactiques ; la liaison des derniers produits C_8 et C_9 sur la membrane de la cellule entraine la lyse de cette dernière.

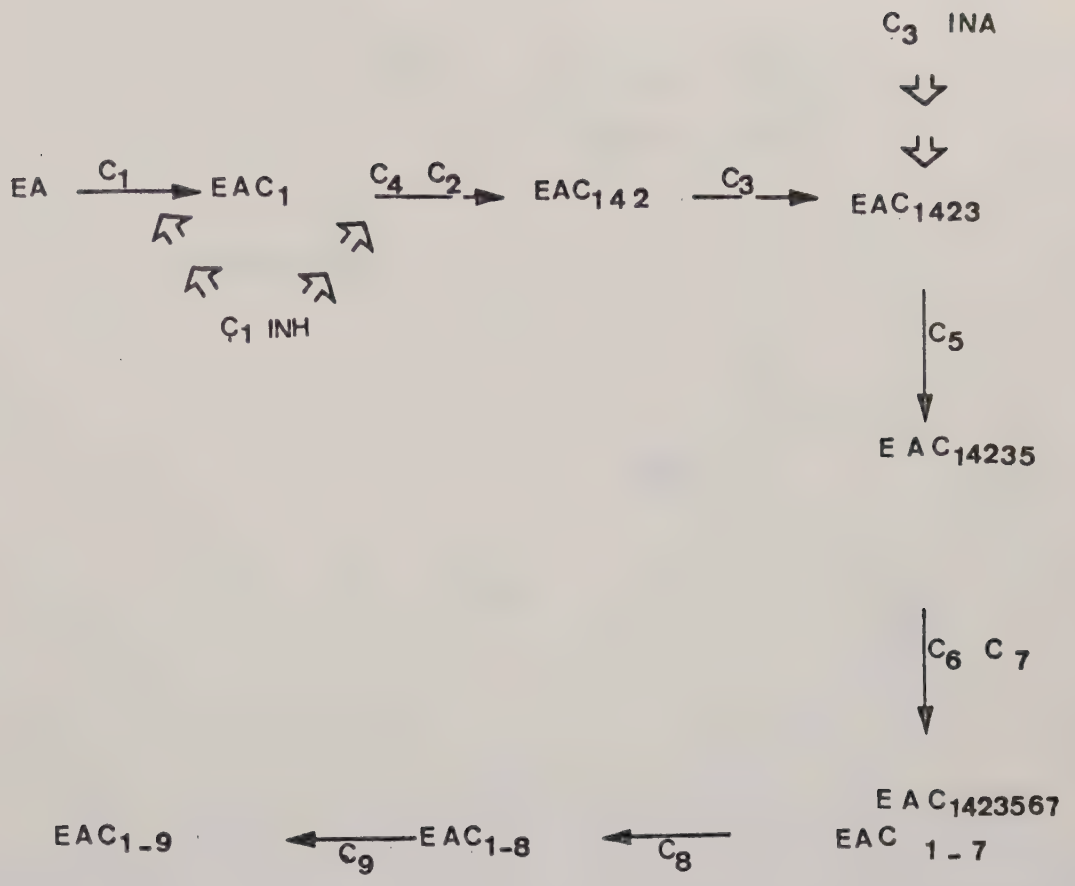
L'activation par la voie dite "alterne" est de découverte récente. A partir du C_3, la succession est la même que dans la voie classique. Les responsables de l'activation ne sont pas uniquement les conflits antigènes-anticorps mais de nombreuses conditions physio-pathologiques : polysaccharides (zymosan, insuline), des enzymes protéolytiques, des endotoxines bactériennes (liposaccharides des bactéries gram négatif), des immunoglobulines agrégées, une protéine du venin de cobra..., cette voie comprend les Facteurs P (Properdine), B, D, E et A (qui est le C_{3b}). Ce dernier facteur conduit à l'activation du C_3, véritable plaque tournante du système du complément. En outre, chaque fois que l'activation de la voie classique se produit, la voie alterne est ensuite stimulée par le C_{3b}, réalisant une "boucle d'ampiflication" (Tableau 111).

Le complément a un rôle spécifique qui est l'élimination immune d'un antigène, mais il intervient aussi dans des processus inflammatoires d'origines diverses : infectieux ou mécaniques.

Les activités du système complémentaire se divisent en sept paragraphes :

- 1) l'action cytolytique : C_8 et C_9 attaquant la membrane basale pour lyser la cellule cible ;
- 2) l'accroissement de la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire des C. "kinin" composants du C_2, du C_4 et des deux anaphylatoxines C_{3a} et C_{5a};
- 3) le rôle anaphylatoxique : le C_{3a} et le C_{5a} ont un mode d'action voisin de celui de l'histamine (accroissement de la perméabilité capillaire et contraction des fibres musculaires lisses) et libèrent aussi de l'histamine des mastocytes péritonéaux, des plaquettes et des polynucléaires basophiles ;
- 4) l'immunoadhérence ; il existerait à la surface des cellules (hématies, monocytes, nacrophages, lymphocytes B, polynucléaires), des récepteurs pour le composant C_{3b} provenant de l'activation du C_3 ;
- 5) l'immunophagocytose : favorisée par le rôle suivant ;
- 6) le chimiotactisme est dévolu en partie au C_{3a}, C_{5a} et au complexe $C_{5,6,7}$ et porte surtout sur les polynucléaires. Cette action du complément sur les polynucléaires est essentielle dans le cas des atteintes glomérulaires : ceux-ci traversent la barrière endothéliale glomérulaire procurant un accés aux anticorps et au complément sur la membrane basale. La libération de leur contenu lysosomial (enzymes protéolytiques), qui dégrade la membrane basale, provoque une protéinurie.
- 7) le rôle dans la coagulation sanguine : il est assez complexe, comme l'illustre le tableau 1V. Cette intervention dans la coagulation qui, elle aussi, se déroule en cascade d'activation est illustrée par plusieurs faits (72) (76). Les lapins déficients héréditairement en C_6 ont des troubles hémorragiques : leur temps de

coagulation est très allongé alors que tous les facteurs de l'hémostase sont normaux (64). Ce fait n'a cependant pas été retrouvé en clinique puisque le seul cas de déficit humain décrit par LEDY en 1974 ne s'accompagne pas d'un allongement du temps de coagulation (76). Si les composants ne sont pas nécessaires aux phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée (C.I.V.D.) expérimentale, en leur absence il y aurait une réponse hypotensive moindre. On sait, en outre, que les complexes immuns peuvent déclencher une coagulation intravasculaire disséminée (72).



E : Représente le globule rouge ;

A : Représente l'anticorps anti_globule rouge;

E A C : Complexe intérmédiaire;

⇨⇨ : Lieu d'action des inhibiteurs.

TABLEAU II

Schéma d'activation de la voie classique

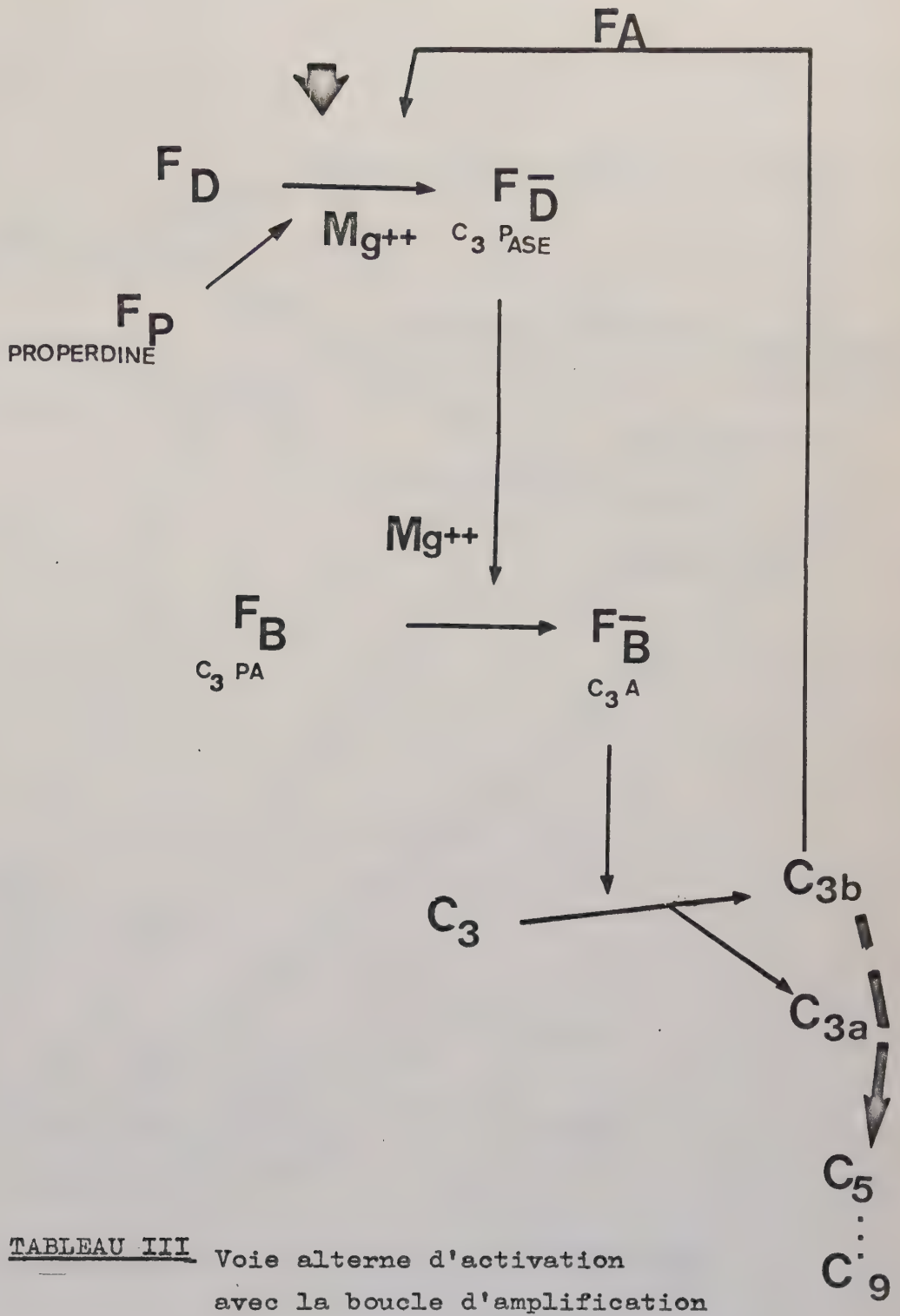
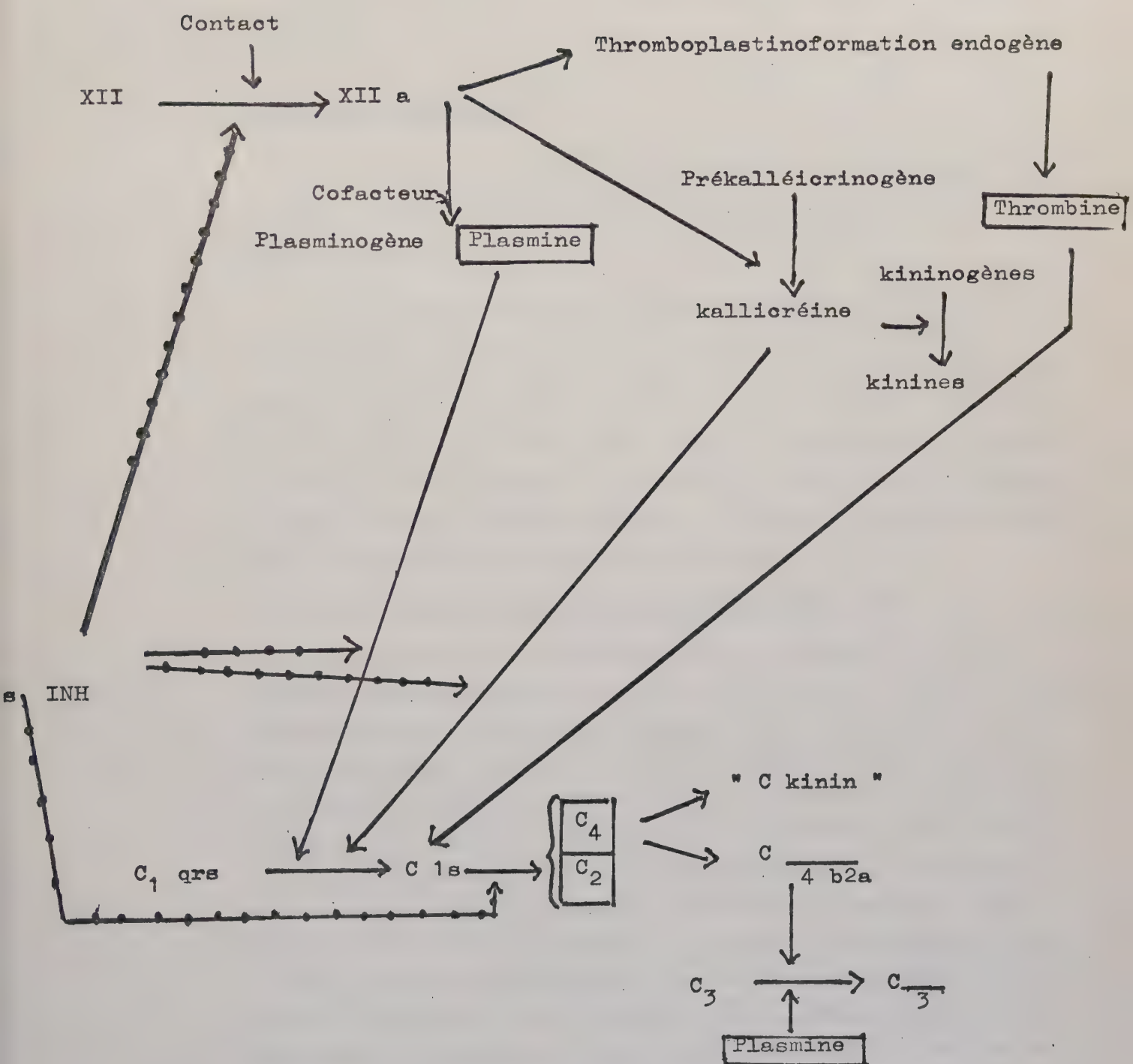


TABLEAU III Voie alterne d'activation avec la boucle d'amplification du C_{3b} (F A)



Interactions entre système complémentaire et coagulation, fibrinolyse, kinines

TABLEAU IV

→ Effet inhibiteur

→ Effet activateur

C H A P I T R E 11

NOTIONS DE MALADIES RENALES A COMPLEXES IMMUNS

A- EXPERIMENTALEMENT -

Divers processus immunitaires peuvent donner naissance à des glomérulopathies : les anticorps anti-membrane basale et les complexes immuns circulants (8).

- 1 - Les anticorps anti-membrane basale se fixent sur les antigènes de la membrane basale des capillaires glomérulaires.

Il existe deux types de glomérulopathies par anticorps anti-membrane basale : fabriqués par un animal d'une espèce, ils sont injectés à un animal d'une autre espèce et déterminent une glomérulonéphrite hétéro-immune (type MASUGI) ; fabriqués par l'animal lui-même immunisé avec des antigènes de membrane basale, ils déterminent une glomérulonéphrite (type STEBLAY).

- a) Glomérulonéphrite hétéro-immune type MASUGI (58)

L'antigène peut être glomérulaire ou extrarénal provenant d'organes riches en capillaires dont les membranes basales ont une parenté antigénique avec les membranes basales glomérulaires. Il existe deux phases dans cette glomérulonéphrite : la première dite hétérologue par fixation des hétéro-anticorps et du complément de l'hôte sur les membranes basales où ils déterminent une prolifération cellulaire avec afflux de polynucléaires. Le complément sérique chute alors. On note une protéinurie. La seconde, dite autologue est due à la formation par l'hôte d'auto-anticorps qui se fixent dans les parois capillaires sur les hétéro-anticorps. Il existe à nouveau une prolifération endo et extracapillaire, une protéinurie et une chute du complément. L'évolution dépend de la quantité d'hétéro-anticorps injectée.

- b) Glomérulonéphrite par anticorps antimembrane basale type STEBLAY (73)

L'animal est immunisé par des injections d'antigènes de membrane basale hétérologue. Au bout d'un mois apparaissent les anticorps anti-membrane basale et les signes de glomérulonéphrite. Le sérum d'un tel animal injecté à un animal sain de même espèce transmet la maladie. Celle-ci est d'autant plus grave que le donneur a été binéphrectomisé après immunisation car alors les anticorps formés ne sont plus fixés sur l'antigène glomérulaire. Enfin, les anticorps marqués par la fluorescéine se fixent in vitro sur les membranes basales des glomérules d'un animal sain de même espèce.

Ces deux types de maladies expérimentales dues à des anticorps anti-membrane basale ont un aspect caractéristique sinon pathognomonique en immunofluorescence : les dépôts d'immuns sérums se font de manière linéaire le long de la paroi des capillaires glomérulaires.

- 2 - Les glomérulonéphrites dues à des complexes immuns circulants : ici, les anticorps ne sont pas dirigés contre un antigène de la membrane basale mais contre un antigène circulant. Il se forme alors des complexes antigène-anticorps circulants. Ceux-ci sont solubles et viennent se déposer dans la paroi des capillaires glomérulaires. Une telle glomérulopathie peut être réalisée expérimentalement par l'injection à un animal d'une protéine sérique étrangère réalisant la maladie sérique aiguë ou chronique.

- a) La maladie sérique aiguë

L'injection intraveineuse unique d'une protéine sérique hétérologue (sérum albumine bovine) a pour conséquence l'élimination de l'antigène selon une phase dite "immune" : les anticorps dirigés contre les antigènes forment avec eux des complexes immuns à partir du sixième jour de l'injection. On assiste à la disparition progressive des antigènes libres avec apparition de complexes dont le maximum se situe entre le septième et le douzième jour. Cette maladie

sérique aiguë disparaitra quand tout l'antigène aura été éliminé. On peut réaliser la même maladie en injectant des complexes immuns préformés in vitro en léger excès d'antigène. Cette injection détermine une glomérulonéphrite avec apparition d'hématurie, de protéinurie, chute du CH 50 et prolifération endocapillaire en microscopie optique.

La fixation de ces complexes mise en évidence par les immuns sérums en immunofluorescence se fait en dépôts granulaires, ce qui est caractéristique de cette affection.

- b) La maladie sérique chronique

Pour qu'une telle maladie soit réalisée il faut injecter de manière répétée des antigènes, de telle sorte qu'ils soient toujours en léger excès et solubles. L'évolution de cette maladie se fait vers l'insuffisance rénale si l'immunisation est poursuivie ou vers la guérison si elle s'arrête.

Ici, aussi, en immunofluorescence on observe des dépôts granuleux d'antigène, d'anticorps et du complément (5) (6)

- c) Autres maladies dues à des complexes immuns

L'agent responsable n'est plus une protéine sérique mais une protéine tissulaire, une hormone ou un virus : lipoprotéine tubulaire de la bordure en brosse des tubes contournés proximaux dans la néphrite auto-immune, type HEYMANN (38), thyroglobuline (84) ; maladie de la souris NZBW (47) due à un virus où les complexes sont formés d'ADN et d'anti-ADN (affection très proche du lupus humain) (47) ; chorioméningite lymphocytaire et maladie du vison Aléoutien ou celle due au virus coxsackie B_4

B - ROLE DES COMPLEXES IMMUNS DANS LES GLOMERULONEPHRITES -

- 1 - Quels sont les complexes immuns responsables ?

Tous les complexes immuns ne sont pas pathogènes pour les

différents parenchymes de l'organisme : il faut qu'ils se localisent dans les petits vaisseaux. Pour expliquer cette situation, on a invoqué la taille des complexes antigènes-anticorps : ceux de petite taille avec grand excès d'antigène (deux fois plus d'antigène que d'anticorps) tendent à rester dans la circulation ; ceux ayant une quantité équivalente d'antigène et d'anticorps ou un excès d'anticorps sont enlevés de la circulation et phagocytés. Seuls, les complexes de taille intermédiaire, en léger excès d'antigène, assez petits pour être encore solubles, mais assez volumineux pour réagir avec le complément ont le plus de chance d'être "trapés" dans les parois vasculaires et de provoquer une inflammation focale. On pense que la localisation des complexes doit être également affectée par d'autres facteurs tels le type moléculaire de l'anticorps, la taille et les caractères de l'antigène mais ces facteurs sont encore inconnus. On comprend aussi que les organismes qui sont faibles producteurs d'anticorps sont plus vulnérables que ceux qui ont de fortes réactions immunitaires et, donc, se placent dans la situation d'un excès d'anticorps. En effet, seuls les complexes solubles, en excès modéré d'antigène sont néphritogènes.

Le rein est toujours, lors de l'injection de complexes immuns, l'organe le plus atteint, peut-être du fait de son riche compartiment vasculaire.(57)

- 2 - <u>La production des lésions glomérulaires</u>

On sait qu'in vitro la rencontre entre l'anticorps et l'antigène n'aboutit pas à elle seule à l'élimination de ce dernier, mais seulement à des phénomènes d'agglutination, de précipitation. L'élimination immune nécessite l'intervention d'autres facteurs d'ailleurs non spécifique de l'antigène ; un de ces facteurs les plus importants est sans contexte le système du complément. L'activation de celui-ci aboutit à des réactions cytologiques directes sur l'antigène et à des réactions secondaires. Ces réactions secondaires par l'intermédiaire de la production de médiateurs tels que les anaphylatoxines (C_{3a} - C_{5a}) et l'histamine pourraient accroitre la

perméabilité des capillaires glomérulaires et favoriser le dépôt des complexes dans la paroi de ces capillaires, d'où une focalisation de ces processus inflammatoires dans les glomérules. Les phénomènes se déroulent de la manière suivante : les complexes solubles fixent le complément par la fraction C_{1q} ; il y a alors activation des fractions C_{1r}, C_{1s}, C_4, C_2, C_3, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, dans cet ordre et de ce fait libération de C_{3a} et C_{5a} qui ont une activité d'anaphylatoxine et de C_{2b} et C_{4a} à activité "kinin like" : en augmentant la perméabilité capillaire, ils permettent le passage de complexes solubles à travers l'endothélium des vaisseaux. L'activation de C_5, C_6, C_7 et de C_{3b} conduit au chimiotactisme des polynucléaires. Ceux-ci s'immobilisent aux lieux des conflits antigène-anticorps. Ils libèrent alors de leurs lysosomes des substances à action biologique puissante (enzymes protéolytiques) qui, ici, détruisent les structures pariétales et augmentent les troubles de la perméabilité capillaire et l'afflux de polynucléaires. On comprend alors facilement le passage de globules rouges et de protéines plasmatique dans l'urine. Les enzymes et polypeptides libérés entrainent un oedème local, la rupture de petits vaisseaux d'où des lésions hémorragiques et des lésions nécrotiques et, conséquence indirecte, des thromboses intravasculaires. De plus, ils permettent le passage de l'autre côté de la paroi aux antigènes et anticorps et aux facteurs de coagulation eux aussi actifs. Ainsi, il y a stimulation de l'adhésivité et de l'agrégation plaquettaire ; phénomènes dus au conflit antigène-anticorps directement (avec ou non participation du système complément selon les espèces) ou indirectement par l'exposition du collagène sous-endothélial. A leur tour, les plaquettes libèrent leurs enzymes vasoactifs augmentant encore la perméabilité capillaire.[29] Cette participation plaquettaire peut expliquer aussi, en partie, les stigmates de coagulation intravasculaire localisée, constatée. En effet, l'immunofluorescence a mis en évidence la présence de fibrine intraglomérulaire. Cette fibrine est en règle générale extracapillaire, notamment au sein des zones de prolifération cellulaire.[43] Ces dépôts de fibrine rencontrés, de

même que l'élimination urinaire de produits de dégradation de la fibrine au cours des glomérulonéphrites peuvent être dus aussi à l'activation complémentaire et au conflit antigène-anticorps.

Les lésions glomérulaires élémentaires rencontrées reçoivent ainsi des explications :

- l'immunofluoreseence découvre des dépôts d'immunoglobulines, de complément, de fibrinogène. Ces dépôts sont situés soit dans le mésangium glomérulaire, surtout si les complexes en cause sont de grande taille ; à cette localisation s'associe habituellement une hypertrophie mésangiale avec augmentation de la substance intercellulaire ; ces dépôts ne donnent pas de symptomatologie très grave et sont souvent isolés. Au contraire, les dépôts sous, extra ou intramembraneux sont en général associés à des lésions sévères. Les dépôts sous membraneux sont phagocytés plus vite que les autres.
- les altérations pariétales, notamment de la membrane basale glomérulaire, constatées au microscope ordinaire et au microscope électronique sont aussi sous la dépendance des dépôts et des remaniements indirects par tous les facteurs modifiant la perméabilité vasculaire. Le chimiotactisme explique l'abondance de polynucléaires intraglomérulaires au cours de glomérulonéphrites diffuses. Les dépôts de fibrine induiraient la prolifération des cellules épithéliales, entrainant la constitution histologique des synéchies, des croissants encerclant le floculus et probablement des cellules mésangiales (ou endocapillaires) (79). Les stigmates de coagulation intravasculaire et les plaquettes induisent des microthrombi. La prolifération des cellules glomérulaires aboutit à la réduction des lumières vasculaires et à la diminution de la filtration rénale.

Toutes ces altérations de la microcirculation induites par les complexes immuns ont bien sûr amené à des thérapeutiques spécifiques de ces différentes lésions.

C - LES GLOMERULOPATHIES HUMAINES

- 1 - Les anticorps antimembrane basale ne semblent être en cause qu'exceptionnellement : dans le syndrome de GOODPASTURE où en immunofluorescence on retrouve les mêmes dépôts linéaires que dans les glomérulopathies de MASUGI et de STEBLAY.

- 2 - Une maladie des complexes est possible dans certaines glomérulopathies humaines : il existe, en effet, des similitudes immunomorphologiques avec les glomérulonéphrites expérimentales : maladie sérique par injection de sérum anti-tétanique ou antilymphocytaire, cryoglobulinémies mixtes, glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique, paludisme, intolérance à la Pénicillamine, aux Sels d'Or, aux diones, lupus érythémateux disséminé, syndrome paranéoplasique, syndrome de GOUGEROT-SJOGREN, syphilis, intoxication chronique au mercure, endocardite infectieuse.

La glomérulonéphrite lupique occupe une place à part, car on a pu mettre en évidence en immunofluorescence du matériel A.D.N. et des complexes immuns circulants.

Enfin, il existe des glomérulonéphrites où l'immunofluorescence donne des résultats positifs, mais il n'existe aucun argument en faveur d'un processus immunitaire : glomérulopathies à dépôts mésangiaux d'IgA-IgG (Maladie de BERGER), glomérulonéphrites extracapillaires, hyalinoses irrégulières segmentaires et focales du floculus et glomérulopathies secondaires à la grossesse, au diabète, à une cirrhose, au purpura rhumatoïde.

TROISIEME PARTIE

LES GLOMERULOPATHIES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES

Les endocardites infectieuses s'accompagnent très fréquemment d'une atteinte rénale dont la traduction macroscopique n'est pas toujours patente. Depuis la classique description de LOHLEIN (55) cette atteinte était volontiers rattachée à des lésions emboliques et/ou à des glomérulopathies segmentaires et focales alors que les glomérulopathies prolifératives diffuses constituaient l'exception. En fait, des études anatomo-cliniques plus récentes, bénéficiant de méthodes d'investigation plus précises, ont permis de nuancer cette conception : si les glomérulopathies segmentaires et focales forment le groupe lésionnel le plus important, la fréquence relative des glomérulopathies prolifératives diffuses par rapport aux glomérulopathies précédentes n'est pas négligeable ainsi que nous le verrons ultérieurement. Au cours de cette étude nous voudrions préciser ces différents points en nous attachant tout particulièrement aux manifestations des glomérulopathies prolifératives diffuses.

C H A P I T R E 1

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

D'une manière générale, les CONSTATATIONS MACROSCOPIQUES faites au cours d'autopsie sont assez communes, les reins conservant le plus souvent leur taille. Toutefois, dans les cas de glomérulopathies prolifératives diffuses, ils sont volumineux : les reins de notre patient pesaient respectivement 290 et 310 gr, le parenchyme est remanié par des infarctus récents ou anciens dans 56,6 % des cas dans la série d'HEPTINSTALL (34). La topographie et la taille de ces infarctus uniques ou multiples témoignent d'une obstruction d'une artère arquée ou de grosses artères interlobulaires.

L'analyse HISTOLOGIQUE permet d'individualiser plusieurs types lésionnels. Il nous a semblé utile, pour la suite de notre étude, de rappeler brièvement les divers types de lésions observées avant de décrire en détail les glomérulopathies prolifératives diffuses, objet de ce travail.

GLOMERULOPATHIES SEGMENTAIRES ET FOCALES

Le nombre des glomérules atteints est alors faible : il peut varier de 4 à 50 % selon HEPTINSTALL (34). Par ailleurs, seuls quelques anses ou lobules sont remaniés au niveau du flocule altéré et toutes les altérations observées sont souvent situées dans un même lobule rénal , surtout autour d'un infarctus alors que dans les aires de voisinage les lésions sont peu marquées. Ces lésions peuvent être récentes ou bien anciennes, cicatricielles. Les lésions récentes réalisent une aire de nécrose fibrinoïde ou de thrombose intracapillaire touchant 1 ou 2 lobules du glomérule. Au voisinage de ce foyer, le floculus est parfois le siège d'une prolifération cellulaire. De plus, ces zones altérées peuvent adhérer à la capsule de BOWMAN au niveau de croissants de prolifé-

ration épithéliale. Quand les lésions sont anciennes on découvre une zone fibreuse, hyaline, à la périphérie d'un lobule ou de plusieurs lobules fusionnés. Cette zone est en général fixée à la capsule de BOWMAN.

GLOMERULITES FOCALES EXSUDATIVES ET NECROSANTES

Les glomérules lésés ne sont décelés que dans certaines zones comportant des tubes atrophiés et un interstitium infiltré de polynucléaires. Ils présentent alors des altérations variables par leur nature et leur intensité. Certains d'entre eux sont le siège d'une hyalinisation diffuse sans hypercellularité, d'autres sont englobés par un infiltrat de polynucléaires et contiennent des polynucléaires dans les lumières des capillaires sans hypercellularité propre du floculus, enfin, quelques uns sont nécrosés en partie ou en totalité. De plus, les glomérules situés en dehors de ces zones sont en général strictement normaux.

LES GLOMERULOPATHIES DIFFUSES PROLIFERATIVES

Elles nous intéressent tout particulièrement puisqu'elles font l'objet même de cette étude. Elles correspondent à des glomérulopathies endocapillaires pures, à des glomérulopathies extra-capillaires, à des glomérulopathies membrano-prolifératives et/ou lobulaires et à des glomérulopathies que nous avons étiquetées inclassables faute de critères morphologiques permettant de les ranger dans les groupes précédents. L'analyse de la littérature nous a permis d'individualiser 22 cas de glomérulopathies de ce type auxquels nous joignons notre observation. Parmi ces 23 cas, nous avons identifié 7 glomérulopathies endocapillaires pures, 4 glomérulopathies extra-capillaires, 11 glomérulopathies membrano-prolifératives et une glomérulopathie lobulaire (Tableau V)

LES 7 GLOMERULOPATHIES ENDOCAPILLAIRES PURES

Elles ne se différencient en rien des classiques glomérulopathies endocapillaires pures primitives correspondant cliniquement aux glomérulonéphrites aiguës (19) (69) (13) (78) (4) (80) Elles se caractèrisent par une hypercellularité du floculus due à une prolifération des cellules mésangiales, par la présence de "humps" et de polynucléaires neutrophiles au niveau de quelques anses capillaires (78) et parfois par l'augmentation du matériel membranoïde de rares axes mésangiaux (78). Autour des glomérules altérés le tissu interstitiel apparait diffusément fibrosé (4) ou bien encore oedématié (78) et les tubes plus ou moins atrophiés.

L'examen par immunofluorescence réalisé par BAGLIN et COLL dans un cas (4) révèle une fixation granuleuse du sérum anti-C_3 et, à un moindre degré, du sérum anti-IgM dans les parois de tous les glomérules alors qu'il n'existe aucune fixation des sérums anti-IgA, anti-IgG et antifibrinogène.

DE MEME LES 4 OBSERVATIONS DE GLOMERULOPATHIES EXTRA-CAPILLAIRES rapportées par WARDLE (83), FLOOD (25), RUTSAERT (71) et STERNON (75) n'offrent pas de caractères morphologiques particuliers. Presque tous les glomérules atteints sont le siège d'une prolifération en croissant se développant aux dépens du feuillet épithélial de la capsule de BOWMAN. Le croissant épithélial ainsi formé comble la chambre de filtration glomérulaire et étouffe progressivement le floculus dont quelques anses sont oblitérées par des thrombi fibrineux (25). Dans ces cas, aucune étude en immunofluorescence n'a été pratiquée.

LES 12 CAS DE GLOMERULOPATHIES MEMBRANO-PROLIFERATIVES OU LOBULAIRES colligés par BOULTON-JONES (13), GUTMAN (31), KESLIN (45), MOREL-MAROGER (62), WARDLE (83) et nous-même, ne se distinguent également

en rien des autres glomérulopathies membrano-prolifératives (16)(32) (66) (68) (85) (60) (86). Il s'agit de glomérulopathies membrano-prolifératives à dépôts sous-endothéliaux affectant la majorité des glomérules dont le floculus est hypertrophié. Cette hypertrophie doit être rattachée à une prolifération des cellules mésangiales accompagnées par un matériel membranoïde et d'un épaississement irrégulier de la paroi des capillaires donnant une image en double contour après imprégnation argentique. L'élargissement et l'aspect en double contour s'observent au niveau d'une partie des anses capillaires (observation personnelle). Il est dû à des dépôts bistres endomembraneux soulignés par du matériel membranoïde.

L'anlyse ultra-structurale pratiquée pour les 7 cas de GUTMAN et pour notre observation précise la topographie de ces dépôts qui sont situés sur le versant interne de la membrane basale, entra la lamina densa, normale et mince, et de formes variables, tantôt volumineux, tantôt peu étendus, peuvent toucher l'ensemble des anses capillaires ou ne rester localisés qu'à quelques segments vasculaires. Ils peuvent également se constituer au niveau des axes mésangiaux et tout spécialement entre la membrane basale et le cytoplasme des cellules mésangiales. Plus rarement de petits dépôts coniques, véritables humps, sont découverts sur le versant externe de la membrane basale. Ces modifications pariétales sont accompagnées, ainsi que nous avons pu le noter dans notre observation, par une intense prolifération de cellules mésangiales et de matériel membranoïde. Par ailleurs, GUTMAN (31) signale la présence, chez 4 de ses malades, de petits foyers glomérulaires de prolifération épithéliale associés dans 3 de ces cas à une infiltration de polynucléaires.

De plus, le tissu interstitiel qui englobe ces glomérules est le plus souvent fibrosé et infiltré d'éléments lympho-histiocytaires. Il encercle, çà et là, des tubes atrophiés renfermant des cylindres (62).

L'étude en immunofluorescence permet de découvrir, dans certains cas, de volumineux dépôts endomembraneux d'IgG et d'IgM et une fixation granuleuse de C_3 le long des parois capillaires glomérulaires (31)(62). De plus, GUTMAN signale la présence de dépôts d'IgG et de complément dans le mésangium. En outre, du fibrinogène peut également se déposer dans les croissants épithéliaux (62)

GLOMERULOPATHIES PROLIFERATIVES DIFFUSES INCLASSABLES (52 cas)

Enfin, il semble bien que les glomérulopathies prolifératives diffuses aient été observées par BELL (7), FROMENT (26), LAMBIC (48), et VILLAREAL et SOKOLOFF (81). Mais dans ces cas, en l'absence de tout renseignement concernant la nature de la prolifération cellulaire et l'état de la membrane basale a interdit toute identification et nous a conduit à regrouper ces observations sous la rubrique de glomérulopathies inclassables.

Enfin, des LESIONS CONTINGENTES sont plus ou moins associées à tous ces remaniements glomérulaires. Il peut s'agir :

. d'infarctus non septiques, peu étendus et de thromboses d'âge varié ;

. d'hémorragies diffuses intra-glomérulaires et intra-tubulaires ;

. de micro-abcès corticaux ou interstitiels, uniques ou multiples, d'étendue variable, se développant parfois au voisinage d'un foyer d'artérite purulente.

o
o o

Les lésions rénales au cours des endocardites infectieuses ont donc une traduction morphologique polymorphe allant de la simple lésion embolique, associée ou non à une glomérulopathie segmentaire et focale, à la glomérulopathie proliférative diffuse endocapillaire, extracapillaire ou membrano-proliférative sévère. On peut donc se demander si la diversité et l'intensité des remaniements anatomiques ne sont pas le reflet de modalités évolutives différentes.

1 - GLOMERULOPATHIES ENDOCAPILLAIRES PURES : 7 cas

- TU et coll., 1969, 2 cas
- POTAUX et coll., 1972, 1 cas
- VILDE et coll., 1974, 1 cas
- BOULTON-JONES et coll., 1974, 1 cas (obs. n° 4)
- BAGLIN et coll., 1975, 1 cas
- DATHAN et HEYWORTH, 1975, 1 cas

2 - GLOMERULOPATHIES EXTRA-CAPILLAIRES : 4 cas

- FLOOD et BOLLER, 1958, 1 cas
- WARDLE et FLOYD, 1973, 1 cas, (obs. n° 3)
- RUTSAERT (1970) et STERNON, 1975, 2 cas

3 - GLOMERULOPATHIES MEMBRANO-PROLIFERATIVES ET/OU LOBULAIRES : 12 cas

- MOREL-MAROGER et coll., 1972, 1 cas (obs. n° 9)
- GUTMAN et coll., 1972, 7 cas (obs. n° 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8)
- WARDLE et FLOYD, 1973, 1 cas (obs. n° 2)
- KESLIN et coll., 1973, 1 cas
- BOULTON-JONES et coll., 1974, 1 cas (obs. n° 5)
- OBSERVATION PERSONNELLE, 1975

4 - GLOMERULOPATHIES INCLASSABLES : 52 cas

- BELL, 1932, 7 cas ?
- VILLAREAL et SOKOLOFF, 1950, 14 cas ?
- FROMENT et coll., 1957, 1 cas ?
- LAMBIC et SINDZIC, 1970, 30 cas ??

TABLEAU V

GLOMERULOPATHIES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES - (75 observations)

C H A P I T R E II

ETUDE CLINIQUE

1 - FREQUENCE

Nous avons cherché quelle pouvait être la fréquence de l'atteinte rénale et, en particulier, des lésion diffuses au cours de l'endocardite infectieuse (Tableaux VI et VII). Le tableau VI est d'interprétation difficile en ce qui concerne les résultats cliniques car les examens urinaires n'ont pas été répétés ; quand il s'agit de matériel autopsique, les autopsies ont été faites alors que le foyer infectieux était guéri depuis longtemps, et, d'autre part, on sait que les segmentaires et focales peuvent guérir. Les anciennes séries manquent de précisions quant à l'analyse histologique des reins. Seules des biopsies systématiques en période évolutive peuvent donner des renseignements significatifs à cet égard.

Parmi les atteintes rénales organiques au cours de l'endocardite infectieuse, quel est le pourcentage de glomérulopathites prolifératives diffuses ? Il est là encore bien difficile de se faire une opinion exacte en raison de l'absence d'examens systématiques, du manque de précision de protocoles anatomiques, en particulier des études autopsiques dans les séries anciennes. Nous avons, comme celà a été consigné au chapitre histologique, 75 cas de glomérulopathies prolifératives diffuses. JONES et COLL en notent 4 sur 11 endocardites autopsiées (42), BOYARSKY 5 sur 83 (14), VILLAREAL et SOKOLOFF 14 sur 100 (81), FROMENT et THIVOLET 1 sur 11 (26), RUTSAERT et STERNON 5 sur 53 autopsies (75) et nous même 2 sur 7 biopsies systématiques. Nous avons essayé d'apprécier la fréquence relative de ces formes prolifératives diffuses par rapport à la classique segmentaire et focale. Nous n'avons utilisé que les séries où les renseignements anatomiques étaient suffisants (Tableau VII). Les glomérulopathies prolifératives diffuses, quel

qu'en soit le type, semblent environ deux fois moins fréquentes que les segmentaires et focales, mais ces résultats restent, bien entendu, sujets à caution en raison de la dispersion des résultats d'une série à l'autre.

Auteurs	Année	Matériel	Nbre d'E.I.	Nbre d'atteinte rénale	Fréquence
BAHER (3)	1920	A	91	84	92,3 %
BLUMER	1923	C	190	167	88 %
BELL (7)	1932	A	233	183	75 %
BOYD (15)	1938	A			rares
LIBMAN & FRIEDBERG (53)	1941	C A	? ?		-33 % (azotémie) -tous les patients urémiques
CHRISTIAN (18)	1941	A	100	65	65 %
GERAUD (30)	1947	A			rares
JONES et al. (42)	1947	A	11	6	54,5 %
BOYARSKY et al. (14)	1949	A	83	7	8,4 %
VILLAREAL & SOKOLOFF	1950	A	100	64	64 %
LITTMAN & SCHAAF (54)	1950	A	23	3	13 %
DONZELOT (23)	1953	C	202	26	12,8 % (azotémie)
MERZWEILLER (59)	1954	C	1 179	727	61,70 %
LIBMAN (52)	1954	C	800	0	0 azotémie
CATES & CHRISTIE (17)	1954	C	408	326	80 %
THIVOLET FROMENT et al.	1957	C (A)	105 (11)	72 (7)	68,5 % (63,6 %)
NEWMAN (65)	1957				rares
MORGAN & BLAND (63)	1959	C	175	5	3 % azotémie
PANKEY (67)	1962	C (A)	167 (60)	63 (50)	37,7 % (83 %)
ROBERTS & RABSON (70)	1962	A	44	2	4,5 %
VOGLER et al. (82)	1962	C	148	3	2 % azotémie
WILLIAMS & KUNKEL (87)	1962	C	51	8	15,7 %
HEPTINSTALL	1966	A	30	15	50 %
LERNER & WEINSTEIN (50)	1966	C	?		10 à 35 %
STEINER (74)	1969	A	43	3	7 %
DJORDJEVIC (1954) (22) LAMBIC & SIDZIC (48)	1954 1970	C	400	352 216	88 % protéinurie 54 % hématurie
HERREMAN	1972	BS	10	8	80 %
BERTRAND & GUEYFFIER (11)(41)	1974	C	47	15	32 %
RUTSAERT 1970) (71)		A	53	20	37,7 %
STERNON (75)	1975	C	123	32	26 %
CLINIQUE MEDICALE UNITE DE NEPHROLOGIE	1975	BS	8	7	87,5 %

TABLEAU VI - FREQUENCE DE L'ATTEINTE RENALE AU COURS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

A = autopsie - C = clinique
B = biopsie - BS= biopsie systématique

Auteurs	Année	Matériel	Glomerulopathies segmentaires et focales	Glomérulopathies proliferatives diffuses
JONES & al.	1947	A	2	4
BOYARSKY	1949	A	2	5
VILLAREAL & SOKOLOFF	1950	A	44	14
FROMENT & al.	1957	A	4	1
GUTMAN & al.	1972	B	1	7
MOREL-MARCGER & al.	1972	B	8	1
BOULTON-JONES & al.	1974	B	1	2
RUTSAERT (1970) STERNON	1975	B	12	2
Série personnelle	1975	BS	5	2

TABLEAU V11 FREQUENCE RELATIVE DES GLOMERULOPATHIES SEGMENTAIRES ET FOCALES, ET PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.

A = autopsie

B : Biopsie

BS : Biopsie systématique

11 - ASPECTS ETIOLOGIQUES

1) L'âge et le sexe se répartissent de la même manière que dans l'ensemble des endocardites infectieuses : 80 % des patients ont moins de 50 ans (88). Les hommes sont atteints deux fois plus souvent que les femmes (75).

2) Sur 21 dossiers analysables, l'endocardite est d'apparence primitive 11 fois. Il existait 10 fois une atteinte valvulaire antérieure connue ou probable: rhumatisme articulaire aigu sans autre précision, 2 cas (45, observation personnelle), insuffisance mitrale (78) (25) (31), rétrécissement mitral ayant nécessité une commissurotomie, 1 cas (31), double atteinte aortique et mitrale ayant justifié la pose de prothéses valvulaires, 2 cas (13) (19), communication interventriculaire, 1 cas (62), "souffle cardiaque", 1 cas (4).

Le pourcentage d'endocardites infectieuses "primitives", c'est-à-dire de celles où le diagnostic est volontiers plus tardif et où les germes responsables sont probablement plus virulents, parait légèrement supérieur dans ces formes associées à des glomérulonéphrites prolifératives diffuses, au pourcentage d'endocardites primitives observé dans les grandes séries de la littérature où il est compris entre 20 et 30 % (75) (88). Compte tenu du petit nombre de cas étudiés, il est toutefois difficile de préciser si cette différence est statistiquement significative.

3) La localisation de l'endocardite aiguë se répartit de la manière suivante : atteinte mitrale 15 fois, 9 fois isolée (13) (25) (31) (45) (78) (83), 4 fois associée à une localisation aortique (4) (13) (19) (31), 1 fois associée à des localisations aortique et tricuspidienne (observation personnelle) ; atteinte aortique isolée 6 fois (31) (69) (71) ; atteinte tricuspidienne seule, 1 fois (80). N'importe quelle localisation valvulaire peut donc se compliquer d'une glomérulopathie proliférative diffuse. Il con-

vient de remarquer qu'il y a atteinte mitrale dans près de 75 % des cas, isolée dans près de 45 % des cas, ce qui est certainement supérieur au pourcentage absolu des localisations mitrales dans les grandes séries d'endocardites avant ou après l'ère des antibiotiques (au maximum dans 36 % des cas pour WITCHITZ, 46 % des cas pour STERNON). Par contre, les endocardites se greffant sur prothèses valvulaires ne semblent pas se compliquer avec une particulière fréquance de glomérulopathies prolifératives diffuses.

4) Les germes en cause : des hémocultures ont été pratiquées systématiquement dans les 22 cas analysés. Elles ont permis la mise en évidence de germes dans 11 cas. Dans 4 des 11 autres observations ceux-ci ont été isolés à la culture de valves post-mortem (31) (13) (notre observation). Enfin, en ce qui concerne DATHAN, une preuve indirecte lui a été fournie par la présence d'anticorps anti Coxiella brunetti. Le pourcentage d'hémocultures négatives (50 %) est légèrement supérieur à celui de l'Endocardite infectieuse en général (25 %) (75).

Des streptocoques ont été découverts dans 6 cas : streptocoque viridans (83) (31), hémolytique (45) (4), non hémolytique (83), streptocoque du groupe B (80). Des staphylocoques ont poussé dans 6 autres observations : staphylocoque doré, chapman et coagulase positif (GUTMAN, 2 fois, TU, 2 fois, notre observation) ou blanc (13). Les autres germes sont des cocci gram positif (31) (13) ou bien ne sont pas précisés (62).

5) Une porte d'entrée n'est évoquée que 10 fois sur 21 observations analysables : 2 infections urinaires (25) (31), 2 génitales (78) (80), 4 cutanées (31) (2) (notre observation) (19), 2 pulmonaires (31). Des foyers infectieux dentaires qui sont la cause la plus fréquente de l'endocardite infectieuse en général ne sont trouvés qu'une seule fois (4)

6) La durée de l'évolution de l'endocardite infectieuse avant l'hospitalisation est difficile à préciser car ses manifestations

sont survenues très progressivement. La durée minime semble être d'un mois (78), la durée maximum de 10 mois (31), la durée moyenne est de 4 mois.

7) La révélation de la néphropathie s'est faite de façon concomittante à celle de la cardiopathie dans presque tous les cas ; dans celui de MOREL-MAROGER (62) où une insuffisance rénale est apparue trois mois avant que le diagnostic d'endocardite ne soit posé, une biopsie rénale n'a été pratiquée que lorsque les hémocultures ont été positives. Notre observation est l'unique cas où le type histologique exact de la lésion rénale a été décelé 4 mois avant que l'endocardite n'ait été affirmée.

111 - MANIFESTATIONS CLINIQUES DES GLOMERULONEPHRITES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

- l'hypertension artérielle, comme la présentait notre patient (19/11 mm Hg) n'a pas été retrouvée dans la littérature : mais cette hypertension était, dans notre cas, antérieure à l'endocardite. Elle est d'ailleurs rare au cours de la "néphrite azotémique" compliquant une endocardite infectieuse (2 sur 18 pour CATES et CHRISTIE) (17) (24)

- une protéinurie, variant de quelques décigrammes à six grammes par 24 heures, est présente dans la presque totalité des cas. Elle s'accompagne d'un syndrome néphrotique en début d'évolution dans 2 cas (69) (4) ou au cours de l'élolution dans 4 cas (78) (80) (31) (notre observation). Elle est moins fréquente et surtout moins importante dans les formes segmentaires et focales.

- une hématurie macroscopique est notée 3 fois seulement (19) (31) (25). Par contre, on relève une hématurie microscopique allant jusqu'à 350 000 globules rouges par minute, pratiquement chez tous les malades. La perturbation quasi constante du compte d'Addis au cours de glomérulopathie diffuses des endocardites infectieuses implique, d'une part, sa pratique systématique lors de cette affection et, d'autre part, l'auscultation attentive d'un patient présentant des antécédents de cardiopathie et à qui on trouverait une altération de cet examen.

- un autre symptôme majeur est représenté par l'altération de la fonction rénale. Celle-ci est rappelée par de nombreux auteurs : BELL (7), BAEHR (3), LERNER & WEINSTEIN (50) : "les lésions diffuses restent les plus fréquentes au cours de l'association endocardite-urémie"; FLOOD (25) : "lorsque l'urémie devient cliniquement manifeste, la présence d'une glomérulonéphrite diffuse peut être suspectée" et surtout RUTSAERT (71) qui compare les lésions diffuses aux segmentaires et focales ; ces dernières "perturbent moins la fonction rénale, sauf quand elles deviennent très étendues". En

effet, son patient porteur d'une glomérulonéphrite diffuse avait une urémie supérieure à 0,60 mg/l. Ce chiffre est dépassé seulement dans 6 cas de glomérulonéphrite segmentaire et focale sur 12, dont 2 ont un pourcentage de glomérules atteints oscillant entre 20 et 50 % (71). L'azotémie est très élevée dans les 2 cas (3,37 et 3,50 g/l) ; nous avons nous-même observé un patient atteint d'une glomérulopathie segmentaire et focale touchant environ 60 % des glomérules dont la créatinine plasmatique s'est élevée jusqu'à 40 mg/l et dont la claerance de la créatinine endogène s'est abaissée jusqu'à 20 ml/mn. Dans la littérature, FROMENT (26) discute le rôle de l'insuffisance cardiaque dans l'augmentation de l'azotémie : "l'oligurie que cette dernière entraine vient s'ajouter aux effets directs des lésions rénales. C'est ainsi que BOYARSKY (14) ayant une azotémie supérieure à 80 cg, deux fois les reins étaient apparemment indemnes à l'autopsie ; l'insuffisance cardiaque paraissant alors jouer un rôle quasi exclusif. LENOIR et BAIZE (49) ne retenaient, cependant, que 2 cas de cet ordre sur 35 formes azotémiales qu'ils avaient rassemblées: des azotémies, respectivement à 1,25 g et à 1,40 g ayant alors cédé, au moins pour l'essentiel à l'influence des médications toni-cardiaques". FROMENT (26), quant à lui, attribue 8 de ses 14 cas "d'hyperazotémie indiscutable", à l'insuffisance cardiaque et admet formellement une "néphrite autonome" dans 6 cas. Il est vrai que cet auteur n'avait qu'une forme qu'on peut éventuellement qualifier de diffuse.

Dans notre série 19 des 21 patients ont eu au cours de leur évolution une urée notée supérieure à 0,60 g/l ou sont signalés comme "urémiques" (83) (13) ou bien ont une clearance à la créatinine inférieure à 60 mg/mn (78). L'insuffisance rénale était suffisamment importante pour justifier des épurations extr-rénales dans 7 cas. On voit donc que, dans presque tous les cas, des glomérulonéphrites de ce type entraine une altération de la fonction rénale ce qui les distingue très nettement des glomérulopathies segmen-

taires et focales.

Parmi nos 19 patients "urémiques", qui tous avaient des lésions rénales confirmées par l'histologie, 16 ont présenté une insuffisance cardiaque à un moment donné de l'évolution de leur maladie. Pour les 3 autres, l'hyperazotémie ne pouvait être attribuée qu'à l'atteinte rénale. Parmi les 16 patients, 4 sont décédés d'insuffisance cardiaque alors que l'évolution de leur fonction rénale était favorable : si l'insuffisance cardiaque a joué un rôle dans l'hyperazotémie, l'existence d'authentiques lésions histologiques nous permet de dire que celui-ci n'a pas été primordial.

Qu'elle soit due aux lésions rénales seules ou favorisée par l'oligurie, l'"urémie" existe, dans les atteintes rénales de toute sorte au cours de l'endocardite infectieuse, avec une fréquence bien inférieure à celle que l'on rencontre en cours des formes diffuses : ainsi, FROMENT (26) qui regroupe 436 observations de différents auteurs, ne la retrouve que dans 12 % des cas et ce chiffre est identique à celui de sa propre série qui, elle, est postérieure à l'avènement de l'antibiothérapie.

Devant une insuffisance rénale se développant au cours d'une endocardite infectieuse il nous parait donc important de préciser par les moyens habituels s'il s'agit essentiellement d'une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique ; dans le doute, ou si l'organicité est hautement probable (protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, urée urinaire supérieure à 10 g/l, hématurie microscopique, absence de dissociation entre le taux de l'azotémie et celui de la créatinine plasmatique), il est très souhaitable de pratiquer chaque fois que celà est possible une ponction biopsie rénale à l'aiguille pour faire le diagnostic précis des lésions rénales.

1V - MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Nous ne parlerons pas des manifestations biologiques bien connues : anémie, accélération de la vitesse de sédimentation, hypergammaglobulinémie. Nous mentionnerons seulement les résultats d'études immunologiques moins couramment pratiquées.

Le facteur rhumatoïde a été 4 fois positif sur 8, des cellules L E n'ont jamais été trouvées sur les 7 examens pratiqués ; des anticorps antinucléaires recherchés 10 fois existent à deux reprises (31), des anticorps anti-ADN (19) atteignent le pourcentage de 60 % et de 57 % à 2 mois d'intervalle (la normale étant de 0), 30 % dans le cas de DATHAN. Une cryoglobuline a été décelée 1 fois sur 2 chez notre malade, 2 fois chez le même patient de WARDLE (83). Le test de Coombs réalisé 3 fois n'a jamais été positif.

Le complément a été étudié seulement dans 13 cas sur 23. Nous avons relevé dans le tableau V111 les résultats des dosages des fractions du complément recueillis dans la littérature. Le C_3 a été la seule fraction étudiée par tous les auteurs, sauf pour BOULTON-JONES (13) et dans notre observation où toutes les fractions concernant la voie classique et la voie alterne d'activation du complément ont été dosées.

Nous voyons que le complément a été trouvé 3 fois à des valeurs normales, 4 fois abaissé et 5 fois remonté sous traitement ce qui est une preuve de l'amélioration de la glomérulopathie par la thérapeutique.

L'évolution des taux du complément dans notre observation est particulièrement intéressante (Tableau 1). Les fractions de la voie classique d'activation du complément étaient effondrées au départ ce qui était contre l'hypothèse d'une glomérulonéphrite membranoproliférative primitive (46) (35) (40) (77) et orientait vers une glomérulopathie secondaire. Elles sont remontées puis

redescendues sous traitement corticoïde, ce qui renforçait notre première hypothèse et apportait un renseignement supplémentaire : l'endocardite n'était pas guérie, comme pouvait le laisser supposer l'absence de ses signes cliniques patents.

Ceci témoigne de l'importance du dosage des fractions du complément pour suivre l'évolution de la glomérulonéphrite diffuse au cours de l'endocardite infectieuse comme il est certainement d'un grand secours pour aider au diagnostic de certaines formes paucisymptomatiques d'endocardites infectieuses.

Auteurs	CH50	C_3	C_{1q}	C_4	GBG	Facteur B	Properdine
TU		"normal"					
VILDE	"absence"						
KESLIN		51 %					
WARDLE : (obs. n°2)		48 %					
(obs. n°3)		20 %					
BAGLIN		10 % → 82 %					
DATHAN		38 % → 54 %					
GUTMAN :							
(obs. n°1)	0 → 100 %	< 60 % → 90 %					
(obs. n°2)	57 % → 100 %	< 60 % → 100 %					
(obs. n°3)	69 % → 100 %	< 60 % → 100 %					
(obs. n°8)	91 %						
BOULTON-JONES (obs. n°4)		90 % → 100 %	90 % → 100 %	80 % → 90 %	90 % → 90 %		90 % → 90 %
Notre Obs.	0	13 % → 30 % → 15 %	0 → 37 % → 10 %	→ 20 % → 10 %		60 % (normal)	

TABLEAU VIII - TAUX DES DIFFERENTES FRACTIONS DU COMPLEMENT
(exprimés en pourcentage de la normale)
AU COURS DES GLOMERULOPATHIES DIFFUSES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

obs. = observation
< = inférieur à
avant → après traitement
GBG = glycine rich beta glycoprotéin

V - ASPECTS EVOLUTIFS

Pour la forme histologique classique, segmentaire et focale, l'évolution est favorable : sous l'effet du traitement, on voit disparaitre peu à peu la protéinurie et les anomalies urinaires et, après quelques mois, tout signe clinique anormal a disparu.

Le problème est tout différent en ce qui concerne les formes diffuses dont la sévérité est ramarquée par tous les auteurs. Dans les 22 observations étudiées ici il y a eu 11 décés ; il est remarquable que la cause du décés ait été, soit une insuffisance cardiaque irréductible, 5 fois sur 22, soit des facteurs contingents 4 fois sur 22 (hémorragie digestive 2 fois, cérébro-méningée 2 fois). L'atteinte rénale est quelquefois suffisamment grave pour nécessiter des épurations extra-rénales mais n'est pas suffisante pour être directement responsable du pronostic vital. En fait la néphropathie survenant après une durée d'évolution de l'endocardite infectieuse de plusieurs mois, correspond à une forme grave de cette affection difficile à diagnostiquer et donc traitée tardivement.

Néanmoins, comme nous le reverrons une évolution favorable à la fois de la cardiopathie et de la néphropathie est possible dans près de la moitié des cas sous traitement.

Les modifications dans le temps des apsects histologiques ont été relevés 7 fois : 2 fois par des biopsies itératives, 5 fois par biopsie puis autopsie.

L'observation de BAGLIN (4) est sujette à caution car il parait bien improbable qu'une seconde biopsie pratiquée 11 jours après la première puisse montrer une régression complète de la prolifération endocapillaire.

La seconde biopsie de TU donne des résultats plus raisonnables: pratiquée 30 jours après la première elle révèle une diminution du nombre des cellules mésangiales.(78)

4 des 7 cas de glomérulonéphrites membrano-prolifératives de GUTMAN (31) ont bénéficié soit de biopsie sériées, soit d'examens comparatifs biopsiques et nécropsiques:

Les lésions rénales n'ont pas été modifiées, au vu d'une seconde biopsie 6 mois après la première, et dans deux des trois autopsies. La troisième est à interpréter avec prudence car il y aurait alors "aucune lésion rénale" dix mois plus tard.

La pratique systématique de biopsies itératives permettrait de suivre l'effet du traitement sur l'atteinte rénale et d'affirmer la guérison de celle-ci s'il y a lieu.

C H A P I T R E III

TRAITEMENT

Les glomérulopathies segmentaires et focales secondaires à l'endocardite infectieuse guérissent habiuellement en même temps que la maladie causale, à l'exception de quelques rares observations où le recours à des méthodes de suppléance temporaire a été nécessaire (13) ; la question n'a jamais été soulevée de leur opposer une thérapeutique spécifique.

Le problème constitué par les glomérulonéphrites prolifératives diffuses peut, à priori, se poser en termes différents. On doit en effet, à leur sujet, se poser plusieurs questions :
. la stérilisation du foyer infectieux valvulaire peut-elle suffire à entrainer la guérison des lésions anatomiques rénales spécialement dans les formes graves, membrano-prolifératives et extra-capillaires ?
. convient-il, au contraire, d'associer au traitement de l'endocardite une thérapeutique à visée curatrice propre à la néphropathie ?
. est-il possible et utile en cas d'insuffisance rénale évoluée, nécessitant le recours aux épurations extra-rénales, d'envisager une cure chirurgicale des lésions valvulaires. Si celle-ci parait nécessaire des points de vue hémodynamique et/ou infectieux ?
. existe-t-il un (ou des) test(s) biologique(s) permettant de juger de l'arrêt de l'évolutivité de la néphropathie ?

Nous avons fait appel pour essayer de répondre à ces questions aux données, à vrai dire assez limitées, de la littérature et à l'étude précise de notre propre observation. 21 observations seulement se prêtent à l'analyse. Il nous a paru utile, avant d'en faire la synthèse, d'exposer brièvement les modalités thérapeutiques utilisées dans chaque cas en les regroupant selon les grands schémas thérapeutiques employés : antibiothérapie seule, antibiothérapie associée à la chirurgie cardiaque, antibiothérapie associée à la

corticothérapie, enfin, notre propre observation où seul un traitement corticoïde et immunodépresseur a été utilisé.

A - ETUDE ANALYTIQUE - (Tableau IX)

- 1 - Antibiothérapie seule (10 cas)

a) Glomérulonéphrites extra-capillaires

Le cas de FLOOD (25) concerne un sujet atteint d'une endocardite mitrale compliquée d'une glomérulonéphrite extra-capillaire avec insuffisance rénale : azotémie 1 g/l, créatininémie 44 mg/l. Avant que le diagnostic d'endocardite ne soit affirmé, le patient a reçu un traitement intermittent : chloramphénicol puis streptomycine pour une "pyélonéphrite aiguë". Lorsque le diagnostic d'endocardite est posé, le traitement associe 6 millions d'unités de pénicilline par jour et 1,5 g de chloramphénicol par jour pendant quinze jours. L'apyrexie est obtenue mais le décés survient dans un tableau de péricardite et d'hémorragies digestives. L'insuffisance rénale s'est aggravée durant ce traitement puisque l'azotémie s'est élevée jusqu'à 2 g/l et la créatininémie jusqu'à 158 mg/l.

La première observation de WARDLE (83) rend compte d'un cas d'endocardite mitrale, compliquée de glomérulonéphrite extra-capillaire, avec altération importante de la fonction rénale (clearance à la créatinine à 3 ml/mn) ayant nécessité plusieurs séances d'épuration extra-rénale. Le patient a d'abord été traité par pénicilline et cotrimoxazole puis, quand le diagnostic d'endocardite a été posé, un traitement de 8 semaines par pénicilline a entrainé une remontée de la clearance à la créatinine à 10 ml/mn. L'évolution ultérieure de cette glomérulopathie n'est pas indiquée car ce n'était pas le but de l'article.

b) Glomérulonéphrites endocapillaires

POTAUX (69) rapporte l'observation d'un sujet atteint d'une endocardite aortique associée à une glomérulonéphrite endocapillaire, avec insuffisance rénale (urée à 1,40 g/l, créatinine à

22 ml/mn, clearance à la créatinine à 25 ml). Il utilise ampicilline et oxacilline pendant cinq mois. Ce traitement améliore l'état du fonctionnement rénal (azotémie à 0,40 g/l, clearance à la créatinine à 45 m /mn) mais non l'état cardiaque et le patient décède d'insuffisance cardiaque irréductible, 2 mois plus tard alors que le processus infectieux paraissait stabilisé (vitesse de sédimentation à 8 mm à la première heure).

Le patient de DATHAN (19) avait à la fois une endocardite mitrale et aortique à Coxiella burnetii et une glomérulopathie proliférative endocapillaire suffisamment grave pour justifier la répétition de "dialyses" (urée à 4,6 g/l, créatinine à 114 mg/l). Ce traitement symptomatique associé à une antibiothérapie par cotrimoxazole ne réussit pas cependant à corriger l'altération du fonctionnement rénal : le malade décède après deux mois d'évolution. L'autorisation pour une autopsie n'a pas été obtenue.

Dans la première observation de TU (78), il s'agit d'une endocardite mitrale compliquée de glomérulonéphrite endocapillaire. Urée et créatinine sont ici peu modifiées (urée à 0,22 g/l, créatinine à 12 mg/l, clearance à la créatinine à 59 ml/mn). Un traitement par pénicilline G (6 millions) et methicilline (6 g/j) stérilise les prélèvements sanguins en 12 jours et rehausse la clearance à la créatinine à 106 ml/mn. Une seconde biopsie pratiquée 30 jours après la première montre une diminution du nombre des cellules mésangiales et une augmentation de la lumière capillaire.

Une endocardite aortique et mitrale associée à une glomérulonéphrite endocapillaire est décrite par BOULTON-JONES (13). Le fonctionnement rénal du malade est perturbé : urée à 4,24 g. Cet auteur instaure une antibiothérapie par gentamycine, rifamicine et lincomicine pendant six semaines, assisté de "dialyses péritonéales" pendant 26 jours. Lorsque son patient quitte l'hôpital, l'urée est redescendue à 0,34 g/l.

c) Glomérulonéphrites membrano-prolifératives

Le patient de KESLIN (45) est d'abord traité par des antibiotiques antituberculeux sur la présomption d'une miliaire pulmonaire. Lorsque l'endocardite est diagnostiquée, il reçoit 50 millions de pénicilline par jour ; la clearance à la créatinine est alors à 32 ml, mais le décès survient au neuvième jour du traitement par hémorragie digestive, si bien qu'un second dosage de la créatinine n'a pu être partiqué. L'autopsie révèle une glomérulonéphrite membrano-proliférative. Des prélèvements bactériologiques au niveau des valves ne permettent pas la mise en évidence de germes.

GUTMAN (31) nous présente trois nouvelles observations de glomérulonéphrites membrano-prolifératives compliquant une endocardite:

. endocardite aortique traitée par pénicilline (20 millions) et streptomycine (2 g/l) qui a, malgré celà, conduit au décès du malade 20 jours plus tard par insuffisance aortique sévère, les troubles rénaux s'étant, quant à eux, corrigés (urée passée de 0,44 à 0,24 g/l, créatinine de 18 à 8 mg/l). Il n'existe pas de colonies bactériennes à la culture des valves cardiaques.

. endocardite mitrale pour laquelle l'auteur emploie céphalotine intra-veineuse puis méthicilline. Après trois semaines de traitement, la défervescence est obtenue, le complément remonte, l'azotémie diminue de 1,40 à 0,22 g/l et la créatinine de 16 à 10 mg/l. Le sujet peut ensuite quitter l'hôpital.

. Le troisième patient du même auteur est porteur d'une endocardite mitrale. Il lui prescrit des injections de pénicilline-streptomycine pendant 15 jours et le laisse sortir avec un traitement oral de pénicilline pendant 15 autres jours. La clearance à la créatinine est remontée de 52 à 112 ml/mn et la créatinine descendue de 39 à 10 mg au cours du séjour à l'hôpital. Deux mois plus tard le patient reprend ses activités habituelles.

- 2 - Chirurgie valvulaire associée à l'antibiothérapie 4 cas

a) Glomérulonéphrites endocapillaires

L'observation de BAGLIN (4) est très complexe : son patient était atteint d'endocardite mitrale et aortique, avec altération du fonctionnement rénal (urée à 0,88 g/l). Une antibiothérapie par ampicilline (6 g/j) et gentamycine (160 puis 240 mg/j) est arrêtée au bout de 12 jours d fait d'un effondrement de la diurèse. Deux séances de dialyses en 48 heures, puis trois fois par semaine permettent de reprendre pénicilline G (6 millions/j) et gentamycine (60 mg/j), après chaque séance de dialyse. La pénicilline G sera remplacée par l'ampicilline (4 g/j) puis la pristinamycine (2 g/j) du fait de trouble de l'adhésivité plaquettaire. L'urée est alors à 1 g, la créatinine à 50 mg/l. La biopsie est alors pratiquée et révèle une glomérulonéphrite endocapillaire. Le traitement antibiotique est poursuivi pendant deux mois et sera repris par la suite, lors de la cure de foyers infectieux dentaires. Les chiffres de l'azotémie et de la créatinine sont inchangés, et les épurations extra-rénales sont poursuivies, mais l'état cardiaque s'aggrave et le remplacement des valves mitrale et aortique défaillantes est réalisé sous pristinamycine et gentamycine. Après l'intervention, une dialyse péritonéale est nécessaire pour permettre la reprise de la diurèse et un traitement héparinique post-opératoire est entrepris. L'urée est alors à 2 g, la fonction rénale s'améliore quelque peu par la suite (urée à 1 g, créatinine à 40 mg/l, clearance à la créatinine à 15 ml/mn). Le malade décède buutalement un mois plus tard, soit six mois après le début des troubles, d'hémorragie méningée.

Une seule observation d'endocardite tricuspidienne a été trouvée dans la littérature. Elle est rapportée par VILDE (80) dont le patient développe un syndrome néphrotique au vingt-deuxième jour d'un traitement par pénicilline G (50 millions) associé pendant cinq jours à 1,50 g de streptomycine. Trois semaines plus tard une

insuffisance rénale se produit (azotémie à 1,5 g/l). "L'aggravation concomittante de l'état cardiaque et la confirmation de l'atteinte tricuspidienne conduisent à poser une valve de Starr. Les signes rénaux disparaissent au cinquième mois d'hospitalisation : plus d'albuminurie et azotémie normale".

b) Glomérulonéphrites membrano-prolifératives

La localisation de l'endocardite et le type exact de la glomérulopathie ne sont pas très précis dans le cas décrit par Madame MOREL MAROGER (62) : l'on sait que son patient était porteur d'une communication interventriculaire et qu'il a subi une altération progressive de son fonctionnement rénal puisqu'au bout de trois mois, l'azotémie atteignait 6 g/l et la créatinine 42 mg/l. La bippsie semble montrer une glomérulonéphrite membrano-proliférative. Une "opération pour traiter l'endocardite est réalisée. Un an plus tard le patient est en bonne santé et aucne altération rénale n'est observée". Le protocole exact de l'antibiothérapie n'est pas précisé.

Le second cas de WARDLE (83) est extrêmement intéressant puisque la glomérulopathie segmentaire et focale diagnostiquée à la biopsie est devenue une glomérulonéphrite membrano-proliférative lobulaire, avec croissants, à l'autopsie trois mois plus tard. Il s'agissait d'un patient porteur d'une endocardite aortique et mitrale, avec insuffisance rénale. Le traitement antibiotique instauré n'est pas précisé car ce n'était pas le but de l'article. Des épurations extra-rénales répétées ont été nécessaires. Le diagnostic de destruction aiguë de la valve aortique ayant été posé, le remplacement a été réalisé sous épuration, mais le malade décède d'hémorragie cérébro-méningée bien que la fonction rénale se soit améliorée (remontée de la clearance de la créatinine à 24 ml/mn, le chiffre de départ n'est pas donné).

- 3 - Corticothérapie associée à l'antibiothérapie : 4 cas

a) Glomérulonéphrites endocapillaires

Pour une endocardite mitrale compliquée de glomérulonéphrite endocapillaire, TU (78), dans une deuxième observation, instaure une antibiothérapie par méthicilline, vancomycine puis érythromycine pendant dix jours. Malgré ce traitement, l'insuffisance rénale s'accroit : la créatinine augmente de 14 à 22 mg/l, la clearance à la créatinine diminue de 61,8 à 34 ml/mn. Après corticothérapie par prednisone, la clearance à la créatinine remonte et trois mois après elle atteint 114 ml/mn. Huit mois plus tard, le patient est en bonne santé et son fonctionnement rénal est redevenu normal.

b) Glomérulonéphrites membrano-prolifératives

GUTMAN (31) rapporte trois nouvelles observations où l'endocardite s'accompagnait d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative :

. la première concerne un patient atteint d'endocardite aortique (obs. n° 5). Le malade restant fébrile malgré de "grosses doses" de pénicilline de de streptomycine cet auteur y adjoint des stéroïdes et de l'isoniazide. Après plusieurs épisodes de décompensation cardiaque ayant bien réagi au traitement, le patient décède d'insuffisance cardiaque irréductible. En début de traitement, l'azotémie atteignait 0,90 g/l, elle n'était plus qu'à 0,32 g/l peu de temps avant le décès. A l'autopsie, il 'ny avait pas d'anomalies distinctives par rapport à la biopsie rénale, mais des végétations typiques d'endocardite sont observées.

. un autre patient de cet auteur présentait une endocardite mitrale avec insuffisance rénale aévère (urée à 2 g) nécessitant des hémodialyses intensives.(obs. n° 3). Ce traitement symptomatique, associé à une antibiothérapie par céphalotine intra-veineuse est insuffisant pour corriger l'altération de la fonction rénale. (oligurie, créatinine restant à 122 mg/l). De ce fait, une corticothérapie par prednisolone (80 mg/j) est entreprise : la diurèse

reprend rapidement, et, 10 jours plus tard, la créatinine est à 66 mg/l. Ce traitement est poursuivi pendant environ un mois et la fonction rénale continue de s'améliorer.

. La dernière observation (obs. n° 7) rend compte d'une endocardite aortique. La fièvre persistant, malgré un traitement "court" par pénicilline, l'auteur y associe 60 mg/j de prednisolone pendant un mois. Cette thérapeutique a pour effet de diminuer l'azotémie de 1,34 g/l mais quelques mois plus tard le patient est admis à nouveau à l'Hôpital pour insuffisance cardiaque terminale. L'urée est alors à 1,20 g/l et le patient décède peu après son arrivée. La culture de valves est ici positive alors qu'aucun germe n'a été mis en évidence aux hémocultures.

- 4 - Notre observation personnelle est à mettre à part. La démarche diagnostique a été discutée précédemment : une endocardite responsable de l'atteinte glomérulaire et de l'hypocomplémentémie a été suspectée mais le patient restant apyrétique et aucun germe n'ayant été isolé dans les nombreuses hémocultures, on a entrepris le traitement de cette glomérulopathie évolutive par corticoïdes (méthylprednisolone 2 mg/kg/j) et immunosuppresseur (chlorambucil, 2 mg/kg/j). Aucune élévation thermique ne s'est produite au cours des quinze jours du traitement dans le service et la fonction rénale s'améliore : l'azotémie passe de 1,88 à 0,32 g/l, la créatinine de 19 à 13 mg/l. Le malade rentre chez lui en poursuivant très irrégulièrement son traitement et au cours du mois suivant, des poussées fébriles apparaissent. A son retour en milieu hospitalier on décide d'utiliser une antibiothérapie massive mais le malade quitte le service contre avis médical et reste plusieurs mois sans traitement. Il décèdera 6 mois plus tard d'insuffisance cardiaque. L'histologie rénale, à l'autopsie, est identique à la biopsie. Toutes les valves cardiaques étaient atteintes, leur culture a permis de mettre en évidence du staphylocoque.

Auteurs	Type de la glomérulopathie	Traitement	EER	Evolution de la fonction rénale	Décès	Cause du décès
FLOOD	Extracapillaire	Antibiotique seul	non	défavorable	oui	péricardite + hémorragie digestive
WARDLE (obs. n°3)	"	"	oui	favorable	non	
POTAUX	Endocapillaire	"	non	favorable	oui	Insuffisance cardiaque
DATHAN	"	"	oui	défavorable	oui	? autopsie non permise
TU (obs. n°1)	"	"	non	favorable(1)	non	
BOULTON-JONES (obs. n°3)	"	"	oui	favorable	non	
KESLIN	Membranoproliférative	"	non	inconnue	oui	hémorragie digestive
GUTMAN ((obs. n°1)	"	"	non	favorable(2)	oui	insuffisance cardiaque
GUTMAN (obs. n°2)	"	"	non	favorable	non	
GUTMAN (obs. n°8)	"	"	non	favorable	non	
VILDE	Endocapillaire	Antibiotique + chirurgie	non	favorable	non	
BAGLIN	"	"	oui	favorable	oui	hémorragie cérébro méningée
MOREL-MAROGER (obs. n°9)	Membranoproliférative	"	non	favorable	non	
WARDLE (obs. n°2)	"	"	oui	favorable	oui	hémorragie cérébro méningée
TU (obs. n°2)	Endocapillaire	Antibiotique + corticoïde	non	favorable	non	
GUTMAN : (obs. n°5)	Membranoproliférative	"	non	favorable(3)	oui	insuffisance cardiaque
(obs. n°3)	"	"	oui	favorable(3)	non	
(obs. n°7)	"	"	non	favorable(3)	oui	insuffisance cardiaque
Notre Obs.	"	*	non	favorable(3)	oui	insuffisance cardiaque

TABLEAU 1X EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

obs. : observation
EER : épuration extra-rénale
* : corticoïde + immunosuppresseur

(1) amélioration histologique
(2) "il n'existe plus de lésion rénale"
(3) stabilisation histologique

B - ETUDE SYNTHETIQUE

- 1 - Le traitement antibiotique seul a été employé dans 10 cas : 4 formes endocapillaires pures dont 2 ont nécessité un recours aux épurations extra-rénales, 4 membrano-prolifératives, deux extra-capillaires ayant également justifié la pratique une fois d'épurations extra-rénales. Dans un cas, l'auteur ne donne aucun renseignement sur l'évolution de la fonction rénale (45) ; dans un cas, il n'y a pas eu d'amélioration de la fonction rénale mais le sujet est décédé, 15 jours après la reconnaissance de l'endocardite infectieuse, de complications cardiaques (25), on ne peut donc pas tenir compte de cette observation ; enfin, dans le dernier cas (19), il n'y avait pas au bout de quatre mois de traitement d'amélioration de la fonction rénale mais l'endocardite paraissait toujours évolutive. Dans les 7 autres cas, on constate une amélioration nette de la fonction rénale, parfois des lésions histologiques (78) ; dans tous ces cas les foyers valvulaires avaient été stérilisés (stérilisation constatée sur les examens bactériologiques ou sur la culture de valves à l'autopsie) et le décès de 2 de ces patients est dû à une insuffisance cardiaque. On peut remarquer que même les deux patients ayant nécessité les opérations extra-rénales ont vu leur fonction rénale s'améliorer.

- 2 - La chirurgie en période évolutive a été associée à l'antibiothérapie dans 4 cas, même sous épuration extra-rénale pour 2 d'entre eux (62) (83), il s'agissait de 2 glomérulonéphrites endocapillaires et de 2 membrano-prolifératives. La fonction rénale a été dans tous les cas améliorée ou normalisée ; 2 patients sont décédés de facteurs contingents (hémorragies cérébro-méningées), l'un, deux mois, et l'autre, six mois après le début de la maladie.

- 3 - Une corticothérapie a été associée à l'antibiothérapie dans 4 cas lorsque le traitement antibiotique paraissait insuffisant

pour guérir l'endocardite. Un patient était porteur d'une glomérulonéphrite endocapillaire, les 3 autres d'une membrano-proliférative. L'atteinte de la fonction rénale était suffisamment grave pour justifier une épuration extra-rénale pour l'un d'entre eux (31) Cette association a, chaque fois, amélioré le fonctionnement rénal et stabilisé les lésions histologiques dans trois cas, un contrôle n'ayant pas été réalisé pour le quatrième (80). Deux patients sont décédés d'insuffisance cardiaque, l'un : 9 mois, l'autre : 10 mois après le début de l'évolution. Dans ce dernier cas, la stérilisation du foyer valvulaire n'avait pas été obtenue (culture de valves positive à l'autopsie).

- 4 - Notre observation est exemplaire dans la mesure où le patient n'a pas bénéficié de traitement antibiotique! Nous avons assisté à une remontée des taux sériques des fractions de la voie classique d'activation du complément sous corticoïdes et immunodépresseur : les lésions rénales, 9 mois après le début de l'évolution de l'endocardite, ne s'étaient pas aggravées alors que le traitement de la néphropathie avait été suivie seulement pendant deux mois par le patient. Il faut rapprocher de cette observation un cas de GUTMAN (31) que nous n'avons pas rapporté au cours de l'étude analytique : ce patient atteint d'une endocardite aortique et mitrale n'a bénéficié d'aucune thérapeutique ; il était atteint, dès le début de son infection, d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative ; il est décédé au quatrième mois de l'évolution dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale et d'insuffisance rénale très évoluée (azotémie à 1,68 g/l) ; en l'absence d'examen histologique post-mortem, il est difficile de savoir s'il s'agissait d'une insuffisance rénale pure ou s'il y avait un élément fonctionnel surajouté dû à la défaillance cardiaque.

C - Il est, en définitive, possible de répondre à trois des questions posées au début de ce chapitre.

- 1 - L'antibiothérapie seule ou l'éradication chirurgicale des foyers infectieux associée à l'antibiothérapie semble, dans la grande majorité des cas, capable d'améliorer, voire de normaliser, l'insuffisance rénale. Nous ne disposons, malheureusement, que d'un seul contrôle histologique (78) qui a permis de constater, parallèlement à celle de la fonction rénale, une amélioration histologique notable d'une glomérulopathie proliférative endocapillaire. Il est très instructif de constater que de tels résultats positifs ont été obtenus même chez des sujets ayant nécessité le recours aux épurations extra-rénales ; à cet égard, notre courte série semble démontrer que la chirurgie valvulaire est possible et souhaitable, lorsqu'elle est indiquée au strict point de vue cardiologique, chez des sujets en hémodialyse ou en dialyse péritonéale. Nous manquons malheureusement de documents pour connaitre le devenir à long terme de ces glomérulopathies lorsque l'endocardite infectieuse est guérie.

- 2 - Compte tenu de ce manque de documents, il est impossible de répondre à la question de savoir s'il faut ou non associer une thérapeutique spécifique de la néphropathie, en particulier dans les formes membrano-prolifératives évoluées et dans les glomérulopathies extra-capillaires dites "malignes". Il semble toutefois, qu'en période aiguë, la seule stérilisation des lésions, que ce soit par antibiothérapie seule ou associée à la chirurgie valvulaire, entraine, dans la plupart des cas, une amélioration considérable de l'insuffisance rénale. Une corticothérapie a été associée quatre fois, non pas pour traiter la néphropathie, mais comme adjuvant de l'antibiothérapie. Nous aavons que dans trois cas, les lésions histologiques rénales se sont stabilisées ; une aussi

courte série ne permet, en aucun cas, de porter une conclusion. Ce ne sont donc que des études attentives, avec surveillance des fonctions rénales à long terme, et des biopsies rénales itératives, qui permettront, peut-être, d'apporter une réponse à cette question qui reste, pour l'instant, posée.

- 3 - Les documents dont nous disposons semblent conduire à la conclusion, qu'au moins à la phase aiguë de l'endocardite, il y a un parallélisme étroit entre l'amélioration des foyers infectieux valvulaires et celle des fonctions rénales et, peut-être, celle des lésions histologiques glomérulaires. Les tests biologiques permettant de contrôler l'amélioration puis la guérison de l'endocardite seraient donc, dans l'état actuel de nos connaissances, le meilleur moyen de juger de l'évolution de la néphropathie. Nous pensons, en particulier, que l'étude du CH50 et des fractions de la voie classique d'activation du complément sont un excellent moyen de s'assurer de la disparition du conflit antigène-anticorps activant le complément (résultats personnels non publiés) (31). De la même manière, la disparition du facteur rhumatoïde, de cryoglobulines lorsqu'elles sont présentes, sont des témoins indirects de la disparition du conflit antigène-anticorps. Nous avons été frappé par la fréquence relative des glomérulopathies membrano-prolifératives au sein du groupe des glomérulopathies prolifératives diffuses. Dans trois quart des cas où le complément a été dosé, il était très abaissé ; dans notre observation personnelle, où toutes les fractions des voies classique et alterne ont été dosées, seules les premières étaient baissées. Il serait très intéressant de doser systématiquement les fractions de la voie alterne et de rechercher la présence du C_3 Néphrétic Factor (C_3 Na F) (46), complexe enzymatique circulant que l'on tient pour responsable de l'activation permanente du C_3 dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives primitives (46) (35) (40) (77) (86)

En effet, on peut se demander si, comme dans les glomérulopathies hypocomplémentaires primitives, une infection initiale ayant suscité la formation d'immuns complexes circulants responsables de l'hypocomplémentémie initiale, ne pourrait, par un mécanisme inconnu, entrainer la formation du C_3 Ne F qui persisterait alors définitivement dans la circulation (10) ; si ce facteur se formait, et celà est théoriquement possible compte-tenu de l'importance et de la durée du conflit antigène-anticorps, la néphropathie pourrait devenir autonome et, éventuellement, nécessiter une thérapeutique spécifique.

C H A P I T R E IV

PATHOGENIE

Une théorie "allergique" avait été invoquée par LONGCOPE en 1916, puis par JUNGMAN en 1924 et reprise par ALLEN (1) en 1962. Mais, c'est surtout depuis DIXON (21) en 1961 que les atteintes rénales diffuses au cours des endocardites infectieuses ont été rattachées au dépôt de complexes immuns circulants au niveau des capillaires glomérulaires (51). Celà rejoint la pathogénie des glomérulonéphrites expérimentales par conflits antigène-anticorps circulants. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont expérimentaux, immunohistologiques et biologiques.

- 1 - Arguments expérimentaux

Depuis quelques années, on arrive à reproduire expérimentalement des endocardites infectieuses chez l'animal ; le procédé le plus courant consiste à cathétériser les cavités cardiaques en permanence ce qui conduit à la production de végétations valvulaires (27) ; ces végétations sont ensuite infectées par l'injection intraveineuse de microorganismes pathogènes et les animaux succombent rapidement dans un tableau septicémique avec splénomégalie volumineuse. Cependant, les lésions anatomiques rénales constatées sont alors des infarctus rénaux parfois purulents... mais il n'existe pas de glomérulonéphrites . L'absence de telles lésions semblait imputable à l'issue rapidement fatale de la maladie en quelques jours.

Des études sur les chiens (39), puis d'autres plus récentes développées chez le lapin (2) viennent néanmoins de confirmer l'existence de ces atteintes rénales diffuses en modifiant le protocole expérimental. Ces auteurs obtiennent ces altérations rénales en "préparant" l'animal par des injections de streptocoques viridans pendant trois ou six semaines avant la cathétérisation cardiaque

et l'injection infectante. Une glomérulonéphrite aiguë proliférative diffuse typique est ainsi obtenue 8 fois sur 11 chez le lapin; celle-ci s'accompagne des lésions habituelles en immunofluorescence et d'une diminution du complément sérique. Cette immunisation préalable est bien en faveur d'une maladie à immuns complexes.

- 2 - Arguments immunohistologiques

Des dépôts d'immunoglobulines et de C_3 sont fréquemment notés au cours des glomérulonéphrites de l'endocardite (31) (45). Ces dépôts détectés en immunofluorescence sont situés dans le mésangium ou le long de la paroi capillaire et prennent la forme de "grains" irrégulièrement répartis. Les dépôts mésangiaux sembleraient d'ailleurs moins pathogènes que les dépôts périphériques puisqu'on attribue au mésangium glomérulaire une fonction de protection du glomérule, en captant les antigènes et les complexes circulants. La fréquence de ces dépôts granulaires, identiques à ceux de la maladie sérique quant à leur localisation, semble importante : 4 fois sur 4 pour l'IgG et le C_3 (31), 1 fois sur 1 (45). De plus certains auteurs pensent que les dépôts de C_3 seraient plus fréquents que ceux d'Ig sur l'ensemble des atteintes rénales (62).

- 3 - Arguments biologiques

L'aspect biologique de certaines endocardites infectieuses, s'accompagnant de manifestations cliniques polymorphes, avait fait parler de maladie "lupus like" (31). En effet, l'endocardite peut avoir avec le lupus érythémateux disséminé, maladie affirmée à complexes immuns, des similitudes biologiques. On peut y rencontrer :

. une élévation importante des gammaglobulines à l'électrophorèse des protides sanguins ; l'immuno-électrophorèse note une élévation parfois considérable des IgG (notre observation), des IgM, des IgA

. cette élévation considérable des immunoglobulines rend compte de la possibilité de cryoglobulines circulantes mono ou polyclonales et de la positivité des réactions du Latex et de Waaler Rose quand

existe une activité anti-IgM. Ces cryoprécipités peuvent avoir un rôle pathogène par eux-mêmes.

La présence d'anticorps antinucléaires est rarement signalée mais témoigne aussi de la présence d'un conflit antigène-anticorps circulants (19).

L'activation du système complémentaire par la voie classique est encore un argument de poids. Les stigmates d'une telle activation sont recontrés aussi bien en pathologie expérimentale que clinique. Sur les 13 observations cliniques citées, 9 ont une hypocomplémentémie portant sur le C_3; les fractions C_{1q}, C_4, le facteur B et la properdine n'ont été étudiés que dans le cas de BOULTON-JONES (13) et le nôtre. La normalisation des valeurs complémentaires est parallèle à la guérison clinique et s'explique aisément par la disparition de l'antigène sous antibiotiques, mettant fin à la réaction antigène-anticorps (31).

Enfin, une autre preuve est apportée par la détection des complexes immuns circulants 12 fois dans 13 endocardites (37). Dans le sérum de ces malades, les protéines de haut poids moléculaire sont précipitées par le polyéthyléne-glycol ; la présence du C_{1q} marqué à l'iode radioactif 125 (préalablement injecté) au sein de ces précipités affirme leur nature antigène-anticorps.

Ces trois types d'arguments vont tous dans le sens d'une maladie à immuns complexes ; la présence de ceux-ci explique l'installation d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse. Cette installation ne peut, bien sûr, pas avoir lieu avant que l'organisme n'ait été sensibilisé au germe pathogène (2).

Le problème reste posé de savoir si ce mécanisme immunologique peut également rendre compte des lésions segmentaires et focales et s'il pourrait y avoir des formes anatomiques de passage entre segmentaires et focales et prolifératives diffuses. Répondre à ces questions est pour le moment impossible. Toutefois, on observe

également des dépôts d'immunoglobulines et de C_3 dans les glomérulopathies segmentaires et focales et WARDLE (83), dans son observation n° 2, avait observé au cours d'une biopsie pratiquée au tout début de l'évolution de la maladie une glomérulopathie segmentaire et focale, alors que deux mois plus tard il a constaté l'existence d'une authentique glomérulopathie lobulaire à l'autopsie du sujet décédé d'une insuffisance cardiaque.

Seules des études anatomiques itératives permettront, en clinique humaine, d'apporter des éléments de réponse. On peut toutefois imaginer, au moins dans les formes diffuses, qu'il s'agit d'expressions plus ou moins sévères d'une même maladie à immuns complexes avec, en particulier, dépôts importants d'immunoglobulines et de complément sous la membrane basale dans les formes où le conflit antigène-anticorss est très important ou très prolongé (glomérulonéphrite membrano-proliférative) ; on sait, en outre, qu'expérimentalement, il suffit d'injecter des quantités plus ou moins importantes de protéines étrangères pour induire soit les glomérulonéphrites prolifératives endocapillaires pures, soit les glomérulonéphrites extra-capillaires dites "malignes".

°
° °

Notre étude a permis de signaler, en ce qui concerne les glomérulopathies prolifératives diffuses au cours de l'endocardite infectieuse, la fréquence, supérieure à celle de l'ensemble des endocardites infectieuses, de l'étiologie staphylococcique, des formes à hémocultures négatives ou survenant sur coeur sain, ou bien des formes paucisymptomatiques ; la longueur de l'évolution totale de la maladie et le retard apporté au diagnostic, donc au traitement, favorisent la formation et la pérennisation des

complexes antigène-anticorps. Nous avons remarqué la fréquence notable des atteintes mitrales ; nous n'avons pas d'explication satisfaisante à fournir pour expliquer ce chiffre important, lorsqu'une glomérulpathie proliférative diffuse est associée à l'endocardite. Peut-être le délai du diagnostic est-il plus long dans les localisations mitrales, spécialement dans les formes à hémocultures négatives (75).

o
o o

UNIVERSITE DE DIJON

Thèse soutenue par Madame CHEVALOT

C O N C L U S I O N S

La fréqence de l'atteinte rénale au cours des endocardites infectieuses est rappelée. Certaines formes anatomiques de la néphropathie sont bien connues : micro-abcès, artérites purulentes, infarctus non septiques, glomérulopathies segmentaires et focales.

Les glomérulonéphrites prolifératives diffuses qui font l'objet de ce travail sont moins connues, bien qu'elles représentent près du tiers des atteintes glomérulaires. Elles correspondent le plus souvent à des glomérulonéphrites prolifératives endocapillaires pures, parfois à des glomérulonéphrites extra-capillaires ou, comme dans l'observation présente à des glomérulonéphrites membrano-prolifératives à dépôts sous-endothéliaux. Elles sont habituellement découvertes au moment où le diagnostic d'endocardite est porté. La précession de la néphropathie telle que nous l'avons observée est exceptionnelle. Deux facteurs étiologiques semblent particulièrement favoriser la constitution de telles néphropathies : l'atteinte de la valve mitrale et la longueur de l'évolution de l'endocardite avant traitement. Ces diverses formes de glomérulopathies prolifératives diffuses se singularisent sur le plan clinique par la fréquence de l'insuffisance rénale parfois sévère pouvant nécessiter l'utilisation des épurations extra-rénales. La baisse des fractions C_{1q}, C_4, C_3 du système du complément est un élément essentiel soit pour présumer l'existence d'une glomérulopathie au cours de l'évolution d'une endocardite infectieuse, soit pour rapporter à une endocardite la cause d'une glomérulopathie membrano-proliférative hypocomplémentaire.

Les documents de la littérature sont encore trop rares pour qu'un schéma thérapeutique puisse être proposé. Néanmoins, le traitement antibiotique seul suffit dans 40 % des cas à guérir la

néphropathie. L'adjonction d'une corticothérapie peut favoriser la régression des lésions glomérulaires. Une amélioration spectaculaire des lésions rénales a été observée après chirurgie curative en phase septicémique même chez des sujets soumis à des séances d'épurations extra-rénales itératives. L'utilité d'une thérapeutique immunodépressive associée ne peut être jugée. La normalisation du taux des fractions de la voie classique d'activation du complément semblent un excellent moyen de juger de l'efficacité de la thérapeutique.

La pathogénie de ces glomérulonéphrites prolifératives diffuses est discutée. Le rôle d'immuns-complexes circulants activant le complément par la voie classique est très probable.

o

o o

Le Président de la Thèse :

Pr. P. CORTET,

VU et permis d'imprimer
Dijon, le 7 octobre 1975

Le Doyen, J.B. BOUHEY,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION page 1

PREMIERE PARTIE : OBSERVATION page 4

DEUXIEME PARTIE : RAPPEL SUR LE COMPLEMENT ET LES MALADIES RENALES A IMMUNS COMPLEXES page 18

Chapitre 1 : Rappel sur le complément page 20

Chapitre 11 : Notions de maladies rénales à immuns complexes page 26

A - Expérimentalement page 26

B - Rôle des complexes immuns dans les glomérulonéphrites page 28

C - Les glomérulopathies humaines page 32

TROISIEME PARTIE : LES GLOMERULOPATHIES PROLIFERATIVES DIFFUSES AU COURS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE page 33

Chapitre 1 : Etude anatomopathologique page 35

Chapitre 11 : Etude clinique page 41

1 - Fréquence page 41

11 - Aspects étiologiques page 45

111 - Manifestations cliniques page 48

1V - Manifestations biologiques page 51

V - Aspects évolutifs page 54

Chapitre 111 : Traitement page 56

A - Etude analytique page 57

B - Etude synthétique page 65

C - page 67

Chapitre 1V : Pathogènie page 70

CONCLUSIONS page 75

TABLE DES MATIERES page 77

BIBIOGRAPHIE page 78

° ° °

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALLEN (A.C)
The kichney. Médical and surgical diseases.
Grune and Stratton. - New-York - 1962

2 - ARNOLD (S.B.), VALONE (J.A.), ASKENASE (P.W.), KASHGARIAN (M.), FREEDMAN (L.R.)
Diffuse glomérulonéphritis in rabbits vith Streptococcus viridans endocarditis.
Lab. Invest., 1975, 32, 681-689

3 - BAEHR (G.)
Glomerular lésions of subacute bactérial endocarditis.
J. exp. Med., 1912, 15, 330-347.

4 - BAGLIN (A.), NORMAND (J.P.), TANCREDE (C.), CALLARD (P.), BRUNET (A.), FRITEL (D.).
Anurie prolongée au cours d'une endocardite bactérienne.
Ann. Med. Int., 1975, 126, 241-250

5 - BARIETY (J.), DRUET (P.), LOIRAT (P.), LAGRUE (G.)
Les glomérulonéprhites pariéto-prolifératives. Etudes histo-pathologiques. Etude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immuno-histochimie de 49 cas.
Corrélations anatomo-chimiques.
Path. Biol., 1971, 19, 259-283

6 - BARIETY (J.), DRUET (P.), BALAFREJ (L.)
Immunopathologie des glomérulonéphrites
Rev. Prat., 1971, 3307-3323.

7 - BELL (E.T.)
Glomérular lésions associated vith endocarditis.
Amer. J. Med., 1932, 3, 639-663.

8 - BERTHAUX (P.), MOULIAS (R.)
Le concept d'autoimmunité
Rev. Prat., 1971, 21, 3267-3276.

9 - BERTHOUX (F.C.), CARPENTER (C.R.), TRAEGER (J.), MERRIL (J.P.)
Le facteur néphritique et l'inactivateur thermolabile du complément dans les glomérulonéphrites mésangio-prolifératives hypocomplémentaires chroniques.
Actual. Néphrol. Hôp. Necker. Flammarion Paris, 1974, 141-156

10 - BERTHOUX (F.C), DUCRET (F.), TREMBLAY(M.), FREYRIA (A.M.), TRAEGER (J.)
Relations between acute glomérulonéphritis persistant hypocomplémentémia and ultimate dévelopement of idiopathic membrano-proliferative glomérulonéphritis. New conctpts into the pathogenesis.
VIth International congres of néphrology. Firenze 1975.
Abstracts n° 669.

11 - BERTRAND (J.C.), GUEYFFIER (Cl.)
L'endocardite brucellienne. Revue générale à propos de 46 observations de la littérature et d'une observation personnelle.
Lyon med., 1974, 231, 123-135.

12 - BLUMER (G.)
Subacute bactérial endocarditis
Med., 1923, 2, 103-170

13 - BOULTON-JONES (J.M.), SISSONS (J.G.P.), EVANS (D.J.), PETERS D.K.)
Renal lésions of subacute infection endocarditis.
Brit. Med. J., 1974, 2, 11-14

14 - BOYARSKY (S.), BURNETT (Y.M.), BARKER (W.H.)
Renal failure in embolic glomérulonéphritis as a complication of subacute bacterial endocarditis
Johns, Hopk. Hosp. Bull., 1949, 84, 207-215

15 - BOYD (W.)
A tbook of pathology
Lea and Febiger. Philadelphia, 1938

16 - CAMERON (J.S.), GLASGOW (E.F.), OGG (C.S.), WHITE (R.H.R.)
Membrano-proliférative glomérulonephritis and persistent hypocomplementémia.
Brit. Med. J., 1970, 4, 7-14.

17 - CATES (J.E.) et CHRISTIE (R.V)
Review of 442 patients treated in 14 centers appointed by the penicillin Trials committee of the medical research concil
Quart. J. Med., 1951, 50-93-130

18 - CHRISTIAN (H.A.)
Kichneys in subacute streptococcus viridans endocarditis
J. Mt. Sinaï Hosp., 1942, 8, 427-440

19 - DATHAN (J.R.E.), HEYWORTH (M.F.)
Glomerulonephritis associated with Coxiella burnetii endocarditis
Brit. Med. J., 1975, 1, 376-377.

20 - DIXON (F.J.), WILSON (C.B.), MARQUARDT (H.)
Les glomérulonéphrites expérimentales
Actual. Néphrol. Hôp. Necker. Falmmarion Paris. 1971, 7-16

21 - DIXON (F.J.), FELDMAN (J.D.), VASQUEZ (J.J.)
Expérimental glomerulonephritis : the pathogenesis of a laboratory model ressembling the spectrum of human glomerulonephritis
J. exp. Med., 1961, 113, 889.

22 - DJORDJEVIC (B.S.), LAMBIC (I.S.)
Lésions rénales avec azotémie et hypertension artérielle au cours de l'endocardite bactérienne subaiguë.
(forme azotémique et hypertensive de la maladie d'Osler)
Sem. Hôp. Paris, 1954, 30, 636-641

23 - DONZELOT (E.), LE BOZEC (J.M.), KAUFMANN (H.), ESCALLE (J.E.)
Le pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë traitée par les antibiotiques. Résultat du traitement de 202 cas.
Arch. Mal. coeur, 1953, 46,97-107.

24 - FISCHBERG (A.M.)
Hypertension and nephritis
Lea and Febiger, Philadelphia, 1954

25 - FLOOD (F.B.), BOLLER (R.J.)
Diffuse glomerulonephritis as a complication of subacute bacterial endocarditis
J. am. Med. ass., 1958, 167, 701-703

26 - FROMENT (R.), PERRIN (A.), THIVOLET (J.)
Le rein dans les endocardites infectieuses avant et depuis les traitements antibiotiques.
J. Urol. med. chir., 1957, 63, 177-198

27 - GARRISSON (P.K.), FREEDMAN (L.R.)
Experimental endocarditis. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart.
Yale J. Biol. Med., 1970, 42, 394-400.

28 - GENIN (R.)
Contribution à l'étude du système complémentaire dans les néphropathies glomérulaires et les rejets aigus d'allogreffes rénales.
Thèse Médecine Dijon. 1975. n° 27

29 - GEORGE (C.R.P.), CLARK (W.F.), CAMERON (J.S.)
Les plaquettes dans les glomerulonéphrites
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion Paris, 1975, 201-240

30 - GERAUD (J.)
Le rein dans la Maladie d'Osler
Progrès Med., 1947, 11, 301-303

31 - GUTMAN (R.A.), STRICKER (G.E.), GILLILAND (B.C.), CUTLER (R.E.)
The immun -complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis
Medicine, 1972, 51, 1-20.

32 - HABIB (R.), LOIRAT (C.), GUBLER (M.C.), LEVY (M.)
Remembrement des glomérulonéphrites membrano-prolifératives (Analyse morphologique et étude des taux plasmatiques des fractions C_3 et C_4 du complément).
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion Paris, 1974, 157-184

33 - HAMBURGER (J.), RICHET (G.), CROSNIER (J.), PUNCK-BRENTANO (J.L.) ANTOINE (B.), DUCROT (H.), MERY (J.P.) DE MONTERA (H.)
Néphrologie, Flammarion Paris, 1966

34 - HEPTINSTALL (R.H.)
Renal lésions of subacute bacterial endocarditis (focal, embolic nephritis)
Path. of the Kichney. 20th Ed., Ed. Little, Brown and Company, Boston, 1974, 456-460

35 - HERDMAN (R.C.), PICKERING (R.J.), MICHAEL (A.F.), VERNIER (R.L.) FISCH (A.J.), GEWURZ (H.), GOOD (R.A.)
Chronic glomerulonephritis associated with low serum complement activity (Chronic hypocomplementemic glomerulonephritis)
Medicine, 1970, 49, 207-226

36 - HERREMAN (G.); BELLAICHE (J.), GODEAU (P.)
Les manifestations rénales des endocardites bactériennes
Gaz. Med. France, 1972, 79, 5275-5278.

37 - HERREMAN (G.), GODEAU (P.), CABANE (J.), DIGEON (M.), LAVER (M.) BACH (J.F.)
Etude immunologique des endocardites infectieuses subaiguës par recherches de complexes immuns circulants. Résultats préliminaires à propos de 13 observations.
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 2311-2314.

38 - HEYMAN (W.), HACKEL (D.B.), HARWOOD (S.), WILSON (S.G.F.), HUNTER (J.L.P.
Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney infections.
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1959, 100, 660.

39 - HIGHMAN (B.), ATLAND (P.D.), ROSHE (J.)
Staphylococcal endocarditis and glomerulonephritis in dogs
Circ. Res., 1959, 7, 982-988.

40 - HUNSICKER (L.G.), AUDDY (J.), CARDENIER (C.B.), SCHUR (P.H.)
MERILL (J.P.), MULLER-EBERHARD (H.J.), AUSTEN(K.F.)
Métabolismeof third complement composant (C_3) in nephritis
New. Engl. J. Med., 1972, 287, 835-840.

41 - JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), BARJON (P.)
Brucellose polyviscérale avec endocardite aortique et néphrite anurique. Echec de la terramycine et de l'exsanguino-transfusion
Montpellier Med., 1952, 4, 41-42

42 - JONES (A.M.), HERRING (R.), LANGLEY (F.A.), OLESSKY (S.S.)
Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis
Brit. Heart. J., 1947, 9,38-64.

43 - JOSSO (F.), COSSON (A.), GIROT (R.), GAZENGEL (C.)
Coagulation intravasculaire et néphropathies.
Actual. Nephrol. Hôp.. Necker. Flammarion, Paris, 1973, 181-200

44 - JUNGMANN (P.)
Ueber chronische streptokokkenin factionen
Dtsch. Med. Wschr., 1924, 1,71-75.

45 - KESLIN (M.H.), MESSNER (R.P.), WILLIAMS (R.C.)
Glomerulonéphritis with subacute bacterial endocarditis.
Immunofluorescent studies.
Arch. Intern. Med., 1973, 132, 578-582

46 - LAGRUE (G.), SOBEL (A.), BARIETY (Y.), MIRBEC (G.), DRUET (P.)
Les glomérulopathies pariéto-prolifératives hypocomplémentaires
Nouv. Presse Med., 1973, 2, 2253-2259

47 - LAMBERT (P.), DIXON (F.)
Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB/W mice
J. Exp. Med., 1968, 127, 507

48 - LAMBIC (I.), SINDZIC (M.)
"Formes rénales de l'endocardite subaiguë"
Srp. Arh. Celok. Lek., 1970, 98, 833-848

49 - LE NOIR (P.); BAIZE (P.)
Le rein dans l'endocardite maligne lente. Les formes rénales de la maladie d'Osler.
La Presse Med., 1928, 36, 1234-1236

50 - LERNER (P.I.), WEINSTEIN (L.)
Infective endocarditis in the antibiotic era
New. Engl. J. Med., 1966, 274, 199-206.

51 - LEVY (R.), HONG (R.)
The immune nature of subacute bacterial endocarditis nephritis
Am. J. Urol., 1973, 54, 645-652

52 - LIBMAN (E.)
Cité par FISSHBERG (1954)

53 - LIBMAN (E.), FRIEDBERG (C.K.)
Subacute bacterial endocarditis
Oxford. Med., Oxford University Press, New-York, (1941)

54 - LITTMAN (D.), SCHAAF (R.S.)
Therapeutic experience with subacute bacterial endocarditis with special reference to the failure
New. Engl. J. Med., 1950, 243, 248-252

55 - LOHLEIN (H.)
Veber hâmorrhagishe nierenaffebtionen bei chronischu ul zerôser endokarditis (embolische nichteiterife herdnephritis)
Med. Klin., 1910, 6, 375-379

56 - LONGCOPE (W.T.)
The susceptibiliy of man to foreign proteins
New-York. Med. J., 1916, 103, 457-459

57 - MAHIEU (Ph.)
Aspects immunologiques des néphropathies
Masson, Paris, 1975

58 - MASUGI (M.)
Uber das Wesen der spezifischen Veranderungen der Niere und der Laber durch das Nephrotoxin und das Hepatotoxin
Bietr. Path. Anat. Allegm. Pathol., 1933, 91, 82

59 - MERZWEILLER (A.)
Bericht zür endokarditis lenta nach 1945 in Deutschland
Deutsch. Med. Wohschr., 1953, 15, 560-565

60 - MICHAEL (A.F.), WESTBERG (N.G.), FISH (A.J.), VERNIER (C.L.)
Studies on chronic membrano-proliferatives glomerulonéphritis with hypocomplementemia.
J. Exp. Med., 1971, 134, 2083-2275

61 - MORAWITZ
Cité par GERAUD (1921)

62 - MOREL-MAROGER (L.), SRAER (J.D.), HERREMAN (G.), GODEAU (P.)
Kidney in subacute endocarditis. Pathological and immuno fluorescence findings
Arch. Path., 1972, 94, 205-216

63 - MORGAN (W.L.), BLAND (E.F.)
Bactérial endocarditis in antibiotic era
Circ., 1959, 19, 753-765

64 - MULLER-EBERHARD (H.J.)
Complément
Ann. Rev. Biooh., 1969, 38, 389-414

65 - NEWMAN (W.), TORRES (J.M.), GUCK (J.K.)
Bacterial endocarditis, analysis of 52 cass
Amer. J. Med., 1957, 16, 535-542

66 - NORTHWAY (J.D.), MAC ADAMS (A.J.), FOBISTAL (J.), WEST (C.D.)
A"silent" phase of hypocomplementemic persistent nephritis detectable by reduced serum B_1C globulin levels
J. Pediat., 1969, 74, 28-38

67 - PANKEY (G.A.)
Subacute bacterial endocarditis at University of Minesota Hospitals 1939, through 1959
Amer. Heart J., 1962, 64, 583-591

68 - PETERS (D.K.), MARTIN (A.), WEINSTEIN (A.), CAMERON (J.S.) BARATT (T.M.), OGG (C.S.), LACHMANN (P.J.)
Complement studies in membrano-proliferative glomerulonephritis
Clin. Expr Immunol., 1972, 11, 311-320

69 - POTAUX (L.), APARICIO (M.), CLEDES (J.), LEGER (M.), MARTIN-DUPONT (Cl.)
Néphropathies de l'endocardite bactérienne
Bordeaux Med., 1972, 14, 1679-1682

70 - ROBERTS (W.C.), RABSON (A.S.)
Focal glomerular lésions in fungal endocarditis
Ann. Intern. Med., 1962, 56, 610-618

71 - RUTSAERT (J.)
Les lésions rénales dans les endocardites bactériennes. Leur relation avec l'urémie
Bruxelles Med., 1970, 2, 109-126

72 - SOBEL (A.), MARCEL (G.), LAGRUE (G.)
Complément, hémostase et kinines. Interrelations et rôle dans l'inflammation
Sem. Hôp. Paris., 1974, 50, 549, 556

73 - STEBLAY (R.W.)
Glomérulonéphritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant.
J. Exp. Med., 1962, 116, 253

74 - STEINER (I.)
Staphylococcal endocarditis.A review of 43 autopsy cases
Sb. Ved. Pr. Lek. Fak. Karlovy Univ., 1970, 13, 147-154

75 - STERNON (J.)
Les endocardites bactériennes de l'adulte .Clinique, anatomie-pathologique, thérapeutique et prophylaxie.
Masson, Paris, 1975

76 - STROUD (R.M.)
Genetic abnormalities of the complement system of man associated with disease.
Transplant. Proc., 1974, 6, 59-65

77 - THOMPSON (R.A.)
IgG3 levels in patients with chronic membrano-proliferative glomerulonephritis
Brit. Med. J., 1972, 1, 282-284

78 - TU (W.H.), SHEARN (H.A.), LEE (J.C.)
Acute diffuse glomerulonephritis in Acute staphylococcal endocarditis.
Ann. Intern. Med., 1969, 71, 335-341

79 - VASSALI (P.), MAC CLUSKLEY (R.T.)
Rôle du processus de coagulation dans les affections glomérulaires.
Actual. Nephrol. Hop. Necker. Flammarion, Paris, 1971, 55-70

80 - VILDE (J.L.), ROUJEAU (J.Cl.), BURE (A.), VERLIAC (F.), BASTIN (R)
Infections graves et septicémies à streptocoque du groupe B chez l'adulte.
A propos de quatre observations dont une endocardite tricuspidienne compliquée de glomérulonéphrite
Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 356-362

81 - VILLAREAL (H.), SOKOLOFF (L.)
The occurence of renal insufficiency in subacute bacterial endocarditis
Am. J. Med. Sci., 1950, 220, 655-661

82 - VOGLER (W.R.), DORNEZ (E.R.), BRIDGES (E.R.)
Bacterial endocarditis : a review of 148 cases
Amer. J. Med., 1962, 32, 910-921

83 - WARDLE (E.N.), FLOYD (M.)
Fibrinogen catabolism study of three patients with bacterial endocarditis and renal disease.
Brit. Med. J., 1973, 3, 255-257

84 - WEIGLE (W.D.), NAKAMURA (N.M.)
Perpetuation of auto-immune thyroïditis and production of secondary renal lésions following periodic injection of aqueous preparation of cultured thyroglobulin.
Clin. Exp. Immnunol., 1969, 4, 645

85 - WEST (C.D.), MAC ADAMS (A.J.), MAC CONVILLE (J.M.), DAVIS (N.C.) HOLLAND (N.H.)
Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis ; clinical and pathological characteristics.
J. Pediat., 1965, 67, 1089-1109

86 - WESTBERG (N.G.), NAFF (G.B.), BOYER (J.T.), MICHAEL (A.F.)
Glomerular deposition of properdine in acute and chronic glomerulonephritis with hypocomplementemia.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 642-649

87 - WILLIAMS (R.I.), KUNKEL (H.G.)
Rhumatoïd factor, complement and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis
J. Clin. Invest., 1962, 41,666-675

88 - WITCHITZ (S.)
Le coeur de l'endocardite bactérienne. A propos de 212 observations.
Thèse Medecine, Paris, 1963, n° 987

° ° °